



# Connectivité anatomique des ganglions de la base : développements méthodologiques et application aux troubles moteurs

Linda Marrakchi Kacem

## ► To cite this version:

Linda Marrakchi Kacem. Connectivité anatomique des ganglions de la base : développements méthodologiques et application aux troubles moteurs. Autre [cond-mat.other]. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112107 . tel-00622267

**HAL Id: tel-00622267**

**<https://theses.hal.science/tel-00622267>**

Submitted on 12 Sep 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

École Doctorale STITS (Sciences et Technologies de l'Information  
des Télécommunications et des Systèmes)

**THÈSE DE DOCTORAT**

soutenue le 8 Juillet 2011 par :

**Linda Marrakchi-Kacem**

Connectivité anatomique des  
noyaux gris centraux :  
développements méthodologiques  
et application aux troubles moteurs

*Thèse dirigée par Cyril Poupon*

**Composition du jury :**

<i>Président du jury :</i>	Pr Jacques Bittoun	Université Paris-Sud, France
<i>Rapporteurs :</i>	Pr Didier Dormont	Cogimage, CRICM, France
	Pr Ching-Po Lin	Université Yang-Ming, Taiwan
<i>Examineurs :</i>	Dr Alfred Anwander	Max Planck Institute, Allemagne
	Dr Eric Bardinet	CENIR, CRICM, France
	Dr Marie Chupin	Cogimage, CRICM, France
	Pr Stéphane Lehericy	CENIR, CRICM, France
	Dr Fabrice Poupon	LRMN, NeuroSpin, CEA, France
<i>Directeur de thèse :</i>	Dr Cyril Poupon	LRMN, NeuroSpin, CEA, France



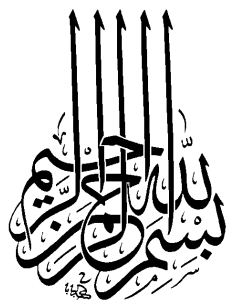
*A ma mère,*

*A mon frère,*

*A mes soeurs,*

*A mon père,*

*A mon mari,*







# Remerciements

Tout d'abord je remercie Cyril Poupon, mon directeur de thèse, de m'avoir accueillie dans son équipe, de m'avoir proposé un sujet de thèse qui m'a passionnée pendant ces dernières années et d'avoir toujours consacré beaucoup de temps et d'énergie à me guider, me conseiller et me soutenir. J'ai beaucoup apprécié en lui son grand sens de l'organisation et son engagement auprès de ses étudiants. Je lui suis très reconnaissante pour tout ce qu'il m'a appris, à la fois sur le plan scientifique et relationnel.

Je tiens également à remercier Fabrice Poupon de m'avoir co-encadrée dans la première partie de ma thèse et de m'avoir fait bénéficier de son expertise scientifique surtout dans le domaine de la segmentation.

Cela a été un grand plaisir pour moi de travailler avec des personnes aussi humaines et généreuses que les frères Poupon. J'avoue qu'une page de remerciements ne suffit pas à décrire tout ce qu'ils ont fait pour moi et à exprimer toute la gratitude que j'ai envers eux.

J'adresse mes remerciements à tous les membres du jury de ma thèse et en particulier Ching-Po Lin et Didier Dormont pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie Jacques Bittoun de m'avoir donné l'opportunité de découvrir ce domaine grâce à son master et en m'orientant vers les contacts qui répondent à mes aspirations. Je remercie Eric Bardin et Stéphane Lehericy de m'avoir permis de finir les deux derniers mois de ma thèse dans de meilleures conditions. Je remercie Marie Chupin de m'avoir proposé un sujet et un financement pour le post-doc.

Je remercie également toutes les personnes avec lesquelles j'ai collaboré dans le cadre de cette thèse. Je tiens en premier à remercier Pamela Guevara avec laquelle cela a été un très grand plaisir de travailler. Je la remercie pour sa générosité et pour toutes les discussions que nous avons eues et qui ont fait émerger de nouvelles idées et permis de les mettre en oeuvre. Je remercie également la très aimable Christine Delmaire de m'avoir fait profiter de son expertise de radiologue et d'avoir toujours été là pour m'aider et me conseiller dès que le travail sortait de mon domaine de compétences. Je remercie Stéphane Lehericy pour tous ses conseils et pour son investissement pour la relecture et la correction des publications. Je remercie Yulia

Worbe pour l'aide qu'elle m'a apportée dans tout ce qui touche au syndrome Gilles de la Tourette. Je la remercie pour ses nombreuses explications enrichissantes. Je remercie Jean-François Mangin pour ses idées toujours intéressantes et utiles. Je remercie également Alan Tucholka et Pauline Roca pour l'aide qu'ils m'ont apportée quand j'ai commencé à travailler avec la surface corticale. Merci à Jérôme Yelnik pour les discussions intéressantes qu'on a eues sur des aspects histologiques. Merci à Olivier Riff pour sa générosité et son aide concernant des aspects informatiques très bas niveau. Enfin, je remercie Islem Rekik et Sophie Lecomte de m'avoir permis de creuser certains sujets sur lesquels je n'aurais pas eu le temps de travailler sans leurs stages de masters respectifs. Je les remercie pour les travaux qu'elles ont effectués et qui ont permis d'enrichir ce travail de thèse.

Durant ces quatre années de thèse, j'ai eu le plaisir de rencontrer beaucoup de personnes avec lesquelles cela a toujours été un grand plaisir pour moi d'avoir des échanges pendant la pause déjeuner, les pauses café (même si je n'en faisais presque plus à la fin), les acquisitions, ou dans les couloirs. Il y en a que j'ai eu la chance de connaître plus profondément pendant les conférences. Je les remercie tous pour les bons souvenirs que j'ai gardé de mes années de thèse. Je remercie mes voisins de bureau Max et Jing (qui m'ont tenu compagnie à tour de rôle) pour leur gentillesse et pour toutes les agréables discussions que nous avons eues.

Les derniers mois de la thèse ont été très durs. Merci à toute l'équipe (Pamela, Véro, Benoît, Cyril, Fabrice, Olivier, Sophie, Delphine, Christine, Denis, Jimmy, Irina, Alice, Clarisse...) d'avoir rendu mes journées plus joyeuses. Un grand merci à Pamela et Véro d'avoir toujours été là pour me soutenir, me reconforter et m'encourager. Merci ma chère Pamela pour tous tes conseils. Merci ma chère Véro pour les longs moments que tu as passé à m'écouter et à me remonter le moral. Merci à petit Benoît pour sa générosité et sa serviabilité. Il a le don de me faire rire même avant une soutenance de thèse.

Je remercie toutes les personnes qui ont assisté à ma thèse et je remercie celles qui n'ont pas pu assister mais qui étaient présentes à travers leurs messages et leurs appels (Nannous, Hammouda, mes beaux parents, mes oncles et mes tantes, mes grands parents, tata Salwa, Asmoun...). Un grand merci à mes parents, mon frère Dali et mes soeurs Emna et Safa d'être venus de si loin pour assister à ma soutenance et m'encourager. Merci à ma cousine Onsa qui malgré la distance m'a toujours encouragée à travers ses appels et ses messages qui me font toujours chaud au coeur. Merci à mes petites soeurs pour leur excellent choix de films qui m'ont consolés pendant les longues semaines de rédaction durant lesquelles je sortais très peu de la maison. Merci à ma mère et à ma belle mère pour les bons plats et les bonnes pâtisseries qu'elles m'envoyaient pour me décharger un peu de la cuisine pendant que je rédigeais.

Je remercie mes amis (Sinda, Amina, Asma, Aymen, Haifa, Nahla, Nour, Samar, Hafitha, Ola, Lila, Housseem, Islem, Ayoub, Marie, Céline...) pour leurs appels et leurs encouragements. Un grand merci à Sindouda pour son grand soutien. Le fait qu'on fasse notre thèse en même temps et le retour d'expérience que chacune de nous rapporte à l'autre m'a toujours rassurée.

Je tiens à remercier mon père de m'avoir appris à toujours persévérer et donner le meilleur de moi même. Il m'a aussi appris que le plus important ce n'est pas le travail qu'on fait mais de faire le travail qu'on aime. Je le remercie de m'avoir toujours donné les bons conseils et pour tout le soutien et l'encouragement qu'il m'a apportés tout au long de mes études.

Et pour finir, je remercie mon mari Fadi d'avoir toujours été là pour m'encourager et pour m'apporter son soutien depuis mon bac jusqu'à la fin de ma thèse. Je le remercie d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours encouragée à aller vers l'avant. Je le remercie surtout pour tout le soutien qu'il m'a apporté jour après jour pendant cette dernière ligne droite et pour la patience dont il a fait preuve pendant les moments durs de cette thèse.

Merci à 2011 de m'avoir apporté la révolution tunisienne ainsi que la fin de ma thèse.



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>Table des matières</b>	<b>14</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>18</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>19</b>
<b>Liste de symboles</b>	<b>21</b>
<b>Résumé</b>	<b>23</b>
<b>I Introduction</b>	<b>25</b>
1 Introduction	27
2 Introduction (english)	33
<b>II Contexte général</b>	<b>39</b>
3 Anatomie cérébrale	41
3.1 Histologie . . . . .	42
3.1.1 Neurones . . . . .	42
3.1.2 Cellules gliales . . . . .	43
3.2 Ventricules cérébraux . . . . .	44
3.3 Organisation de la substance grise . . . . .	45
3.3.1 Cortex cérébral . . . . .	45
3.3.2 Noyaux gris centraux . . . . .	46
3.3.3 Thalamus . . . . .	49
3.3.4 Connectivité anatomique des noyaux gris . . . . .	51

3.4	Organisation de la substance blanche . . . . .	54
3.4.1	Fibres d'association . . . . .	54
3.4.2	Fibres commissurales . . . . .	55
3.4.3	Fibres de projection . . . . .	56
3.5	Conclusion . . . . .	57
<b>4</b>	<b>Imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire</b>	<b>59</b>
4.1	Résonance magnétique nucléaire . . . . .	60
4.1.1	Vecteur d'aimantation macroscopique . . . . .	61
4.1.2	Excitation par une onde radiofréquence . . . . .	62
4.1.3	Phénomène de relaxation . . . . .	63
4.2	Signal en IRM . . . . .	64
4.2.1	Mesure du signal . . . . .	64
4.2.2	Encodage du signal . . . . .	65
4.2.3	Reconstruction de l'image . . . . .	66
4.3	IRM anatomique . . . . .	67
4.3.1	Contraste pondéré en $T_1$ . . . . .	67
4.3.2	Contraste pondéré en $T_2^*$ . . . . .	68
4.3.3	Contraste pondéré en $T_2$ . . . . .	69
4.4	IRM de diffusion . . . . .	70
4.4.1	Phénomène de diffusion . . . . .	70
4.4.2	Imagerie de diffusion . . . . .	72
4.4.3	Modélisation locale du processus de diffusion . . . . .	76
4.4.4	Techniques de suivi de fibres ou tractographie . . . . .	83
4.5	Conclusion . . . . .	89
<b>III</b>	<b>Segmentation automatique de structures sous corticales</b>	<b>91</b>
<b>5</b>	<b>Etat de l'art</b>	<b>93</b>
5.1	Chaîne de traitement d'images $T_1$ de BrainVISA . . . . .	94
5.1.1	Correction du biais . . . . .	95
5.1.2	Analyse d'histogramme . . . . .	96
5.1.3	Masque du cerveau . . . . .	97
5.2	Recalage d'images cérébrales . . . . .	98
5.2.1	Recalage affine . . . . .	99
5.2.2	Recalage non affine . . . . .	99
5.3	Atlas et templates du cerveau . . . . .	100
5.3.1	Atlas de Talairach et Tournoux . . . . .	100
5.3.2	Atlas numériques du cerveau . . . . .	101
5.3.3	Atlas probabilistes du cerveau . . . . .	102
5.3.4	Atlas déformables . . . . .	102

5.3.5	Templates de MNI/ICBM . . . . .	102
5.4	Segmentation de structures cérébrales profondes . . . . .	103
5.4.1	Méthodes fondées sur un atlas . . . . .	103
5.4.2	Méthodes sans atlas . . . . .	105
5.5	Conclusion . . . . .	106
<b>6</b>	<b>Segmentation automatique des ventricules cérébraux</b>	<b>107</b>
6.1	Apprentissage . . . . .	108
6.1.1	Transformation vers le référentiel de Talairach . . . . .	109
6.1.2	Détection automatique de CA et CP . . . . .	112
6.1.3	Construction d'un atlas probabiliste . . . . .	122
6.2	Segmentation . . . . .	122
6.2.1	Seuillage des niveaux de gris . . . . .	122
6.2.2	Extraction et étiquetage des ventricules . . . . .	124
6.3	Résultats . . . . .	124
6.3.1	Critères de validation . . . . .	125
6.3.2	Résultats sur la base test de sujets sains . . . . .	126
6.3.3	Résultats sur la base de patients atteints de CADASIL . . . . .	128
6.4	Limites et améliorations futures . . . . .	130
6.4.1	Taille de la base de données d'apprentissage . . . . .	130
6.4.2	Segmentation des cornes . . . . .	130
6.4.3	Bords du troisième ventricule . . . . .	131
6.5	Conclusion . . . . .	131
<b>7</b>	<b>Segmentation automatique des noyaux gris centraux</b>	<b>133</b>
7.1	Apprentissage . . . . .	135
7.1.1	Statistiques sur l'intensité du niveau de gris . . . . .	135
7.1.2	Statistiques de forme . . . . .	137
7.1.3	Construction d'un atlas probabiliste . . . . .	138
7.2	Segmentation . . . . .	139
7.2.1	Initialisation . . . . .	139
7.2.2	Modèle déformable . . . . .	140
7.2.3	Minimisation de l'énergie et convergence . . . . .	143
7.3	Résultats . . . . .	144
7.3.1	Segmentation d'une base de sujets sains à partir d'IRM $T_1$ . . . . .	145
7.3.2	Segmentation de sujets sains dans un cadre multi-contraste . . . . .	148
7.3.3	Segmentation de patients atteints de chorée de Huntington . . . . .	153
7.4	Limites et améliorations futures . . . . .	156
7.4.1	Recalage avec l'atlas probabiliste . . . . .	156
7.4.2	<i>A priori</i> sur l'intensité . . . . .	156
7.4.3	Choix du type d'apprentissage . . . . .	158
7.5	Conclusion . . . . .	158



<b>IV</b>	<b>Connectivité anatomique des noyaux gris centraux</b>	<b>161</b>
<b>8</b>	<b>Etat de l'art</b>	<b>163</b>
8.1	Segmentation et parcellisation de la surface corticale . . . . .	164
8.1.1	Segmentation de la surface corticale . . . . .	165
8.1.2	Système de coordonnées sur la surface . . . . .	166
8.1.3	Mise en correspondance des maillages de différents sujets . . . . .	167
8.1.4	Parcellisation du cortex en régions d'intérêt . . . . .	168
8.2	Connectivité anatomique des noyaux gris centraux . . . . .	169
8.2.1	Connectivité anatomique entre noyaux et cortex . . . . .	169
8.2.2	Connectivité anatomique entre noyaux . . . . .	171
8.3	L'IRM de diffusion dans l'étude des pathologies cérébrales . . . . .	172
8.3.1	Analyse en régions d'intérêt . . . . .	173
8.3.2	Analyse de l'histogramme des cartes de diffusion . . . . .	173
8.3.3	Analyse voxel à voxel ou "Voxel-Based Analysis" . . . . .	173
8.3.4	Analyse basée sur la tractographie . . . . .	173
8.4	Conclusion . . . . .	176
<b>9</b>	<b>Inférence de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux</b>	<b>177</b>
9.1	Prétraitements des données . . . . .	178
9.1.1	Traitement des données anatomiques pondérées en T1 . . . . .	179
9.1.2	Traitement des données de diffusion . . . . .	181
9.2	Sélection des fibres . . . . .	184
9.2.1	Fibres intersectant un noyau . . . . .	185
9.2.2	Fibres reliant deux ou plusieurs noyaux . . . . .	186
9.2.3	Fibres reliant les noyaux au cortex . . . . .	189
9.2.4	Fibres entre noyaux et régions corticales spécifiques . . . . .	190
9.3	Cartes surfacique de connectivité corticale . . . . .	191
9.3.1	Connectivité entre les noyaux et le cortex entier . . . . .	191
9.3.2	Connectivité entre noyaux et régions corticales . . . . .	194
9.4	Cartes volumiques de densité de connexion . . . . .	195
9.4.1	Densité des connexions des noyaux . . . . .	196
9.4.2	Densité des connexions reliant deux noyaux . . . . .	196
9.4.3	Densité des connexions entre noyaux et cortex . . . . .	197
9.4.4	Densité des connexionx entre noyaux et régions corticales . . . . .	198
9.5	Proportion de territoires fonctionnels . . . . .	199
9.5.1	Sous-territoires des noyaux connectés au cortex . . . . .	199
9.5.2	Sous-territoires des noyaux connectés aux autres noyaux . . . . .	201
9.6	Conclusion . . . . .	202

<b>10 Application à la maladie de Huntington</b>	<b>205</b>
10.1 L'imagerie dans l'étude de la maladie de Huntington . . . . .	207
10.1.1 Etudes reposant sur l'IRM anatomique . . . . .	207
10.1.2 Etudes reposant sur l'IRM fonctionnelle . . . . .	208
10.1.3 Etudes reposant sur l'IRM de diffusion . . . . .	209
10.1.4 Etudes reposant sur d'autres modalités d'imagerie . . . . .	211
10.2 Connectivité striato-corticale . . . . .	212
10.2.1 Fibres reliant le striatum et le cortex . . . . .	213
10.2.2 Critères de normalisation entre sujets . . . . .	214
10.2.3 Atlas de la connectivité striato-corticale . . . . .	217
10.3 Atrophie des projections corticales . . . . .	218
10.3.1 Comparaison statistique entre groupes . . . . .	220
10.3.2 Pourcentage de déconnexion . . . . .	223
10.4 Atrophie des sous-territoires fonctionnels . . . . .	226
10.4.1 Proportion des territoires fonctionnels . . . . .	226
10.4.2 Comparaison statistique entre sujets . . . . .	228
10.5 Conclusion . . . . .	229
<b>11 Application au syndrome Gilles de la Tourette</b>	<b>231</b>
11.1 La maladie Gilles de la Tourette . . . . .	232
11.1.1 Etudes reposant sur l'IRM anatomique . . . . .	233
11.1.2 Etudes reposant sur l'IRM fonctionnelle . . . . .	234
11.1.3 Etudes reposant sur l'IRM de diffusion . . . . .	234
11.2 Base de données . . . . .	235
11.2.1 Caractéristiques globales . . . . .	235
11.2.2 Paramètres d'acquisition . . . . .	236
11.2.3 Volumes des noyaux gris centraux . . . . .	236
11.3 Connectivité globale . . . . .	238
11.3.1 Normalisation par le volume du masque de tractographie . . . . .	238
11.3.2 Normalisation par le nombre de fibres global . . . . .	239
11.4 Connectivité entre les noyaux et le cortex . . . . .	239
11.4.1 Fibres reliant les noyaux au cortex . . . . .	240
11.4.2 Atlas de connectivité entre les noyaux et le cortex . . . . .	240
11.4.3 Pourcentage de différence entre témoins et patients . . . . .	244
11.5 Connectivité entre noyaux . . . . .	246
11.5.1 Nombre de fibres reliant deux noyaux . . . . .	247
11.5.2 Proportion des territoires reliant deux noyaux . . . . .	248
11.6 Travail futur . . . . .	250
11.6.1 Investigation de critères de normalisation . . . . .	251
11.6.2 Corrélation avec des scores cliniques . . . . .	251
11.7 Conclusion . . . . .	251

<b>V Conclusion</b>	<b>253</b>
<b>12 Conclusion</b>	<b>255</b>
<b>13 Conclusion (English)</b>	<b>261</b>
<b>VI Annexes</b>	<b>267</b>
<b>14 Publications de l’auteur émanant de ce travail</b>	<b>269</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>273</b>

# Table des figures

3.1	Schéma d'un neurone . . . . .	43
3.2	Neurone et cellules gliales . . . . .	43
3.3	Système ventriculaire . . . . .	44
3.4	Lobes du cortex cérébral . . . . .	45
3.5	Aires de Broadmann . . . . .	46
3.6	Noyaux gris centraux . . . . .	47
3.7	Sous-territoires des noyaux gris centraux . . . . .	48
3.8	Gradient de la connectivité corticale dans les noyaux gris centraux . . . . .	49
3.9	Sous-noyaux du thalamus et leurs connexions corticales . . . . .	51
3.10	Connexions des noyaux gris centraux . . . . .	52
3.11	Voies de connexions des noyaux gris centraux . . . . .	53
3.12	Connexions à 5 circuits des noyaux gris centraux . . . . .	54
3.13	Fibres d'association . . . . .	55
3.14	Fibres commissurales . . . . .	56
3.15	Fibres de projection . . . . .	57
4.1	Effet du champ magnétique sur les protons . . . . .	61
4.2	Excitation par une onde RF . . . . .	62
4.3	Relaxation de l'aimantation . . . . .	63
4.4	Signal de précession libre . . . . .	64
4.5	Séquence de l'écho de spin . . . . .	66
4.6	Contrastes anatomiques . . . . .	67
4.7	Pondération en $T_1$ . . . . .	68
4.8	Pondération en $T_2^*$ . . . . .	68
4.9	Pondération en $T_2$ . . . . .	69
4.10	Mouvement brownien des molécules d'eau dans un milieu isotrope . . . . .	71
4.11	Diffusion dans le tissu cérébral . . . . .	72
4.12	Séquence PGSE et signal de diffusion . . . . .	73
4.13	Distorsions géométriques des images pondérées en diffusion . . . . .	74
4.14	Images de diffusion dans différentes directions de l'espace . . . . .	75
4.15	Configurations de fibres possibles . . . . .	76
4.16	Mesures scalaires à partir du modèle du tenseur de diffusion . . . . .	79

4.17 Limites du modèle tensoriel . . . . .	80
4.18 Etat de l’art sur la modélisation locale du processus de diffusion . . . . .	80
4.19 Modèle Q-Ball analytique . . . . .	82
4.20 Limites de la tractographie streamline déterministe . . . . .	85
4.21 Influence de la régularisation sur la tractographie . . . . .	86
4.22 Comparaison entre tractographies déterministe et globale . . . . .	88
5.1 Correction du biais dans BrainVISA . . . . .	96
5.2 Variabilité de l’histogramme d’une image pondérée en $T_1$ . . . . .	96
5.3 Analyse espace échelle de l’histogramme . . . . .	97
5.4 Segmentation du cerveau dans BrainVISA . . . . .	98
5.5 Atlas de Talairach et Tournoux . . . . .	101
6.1 Signal du LCS . . . . .	109
6.2 Transformation rigide vers le repère de Talairach . . . . .	111
6.3 Détection automatique du plan inter-hémisphérique . . . . .	115
6.4 Résultats de la détection du plan inter-hémisphérique . . . . .	116
6.5 Mesure de contraste axiale . . . . .	117
6.6 Mesure de contraste sagittale . . . . .	118
6.7 Régions d’intérêt autour de CA et CP . . . . .	121
6.8 Atlas probabiliste des ventricules . . . . .	123
6.9 Seuillage des niveaux de gris des ventricules . . . . .	124
6.10 Distance de Hausdorff . . . . .	125
6.11 Segmentation automatique des ventricules chez des sujets sains . . . . .	127
6.12 Segmentation automatique des ventricules chez des CADASIL . . . . .	129
7.1 Caractérisation des niveaux de gris dans une IRM $T_1$ . . . . .	136
7.2 Atlas probabiliste des noyaux gris centraux . . . . .	138
7.3 Front des régions initiales utilisées pour la segmentation . . . . .	139
7.4 Régions initiales et domaines d’évolution autorisée des noyaux gris . . . . .	140
7.5 Segmentation des noyaux gris centraux à partir du contraste $T_1$ . . . . .	145
7.6 Evolution de l’énergie lors de la segmentation à mi-résolution . . . . .	147
7.7 Evolution de l’énergie lors de la segmentation à pleine résolution . . . . .	148
7.8 Complémentarité des contrastes $T_1$ et FA . . . . .	149
7.9 Energie de la segmentation multi-contrastes à mi-résolution . . . . .	150
7.10 Energie de la segmentation multi-contrastes à pleine résolution . . . . .	151
7.11 Les cartes de FA comme barrière pour la propagation des fronts . . . . .	152
7.12 Apport de la segmenation multi-contrastes . . . . .	153
7.13 Impact du choix d’un apprentissage approprié . . . . .	154
7.14 Améliorations apportées en utilisant un apprentissage approprié . . . . .	155
7.15 Gradient antéro-postérieur de l’intensité du signal du putamen. . . . .	157
7.16 Atlas statistiques des valeurs de $\alpha$ . . . . .	158

8.1	Segmentation de la surface corticale . . . . .	165
8.2	Système de coordonnées sphériques . . . . .	166
8.3	Recalage sphérique entre surfaces corticales . . . . .	167
8.4	Réechantillonnage des maillages des surfaces corticales . . . . .	168
8.5	Parcellisation du cortex en gyri . . . . .	169
8.6	Parcellisation du thalamus en régions d'intérêt . . . . .	170
8.7	Tractographie du faisceau arqué et sa carte de probabilités associée . . .	174
8.8	Classification des faisceaux et squelette du TBSS . . . . .	175
9.1	Pré-traitements des données pour l'étude de la connectivité . . . . .	179
9.2	Résultats du traitement des données $T_1$ . . . . .	181
9.3	Tractographie cerveau entier . . . . .	184
9.4	Sélection des fibres traversant les noyaux . . . . .	185
9.5	Principe de la sélection de fibres entre noyaux . . . . .	187
9.6	Utilisation du cortex pour la sélection des fibres entre noyaux . . . . .	187
9.7	Sélection des fibres entre noyaux en tenant compte du cortex . . . . .	188
9.8	Principe de la sélection de fibres entre noyaux et cortex . . . . .	189
9.9	Résultats de la sélection de fibres entre noyaux et cortex . . . . .	190
9.10	Sélection de fibres entre le putamen et le gyrus supérieur frontal . . . .	191
9.11	Matrice de connectivité entre noyaux et cortex . . . . .	192
9.12	Cartes surfaciques de connectivité corticale . . . . .	193
9.13	Impact du type de surface corticale utilisé . . . . .	194
9.14	Cartes de connectivité entre noyaux et gyri . . . . .	195
9.15	Densité des connexions des noyaux gris . . . . .	196
9.16	Densité des connexions entre noyaux . . . . .	197
9.17	Densité des connexions entre noyaux et cortex . . . . .	198
9.18	Densité des connexions entre noyaux et régions corticales . . . . .	199
9.19	Connexions corticales de chaque voxel appartenant aux noyaux . . . . .	200
10.1	Fibres reliant le striatum et le cortex . . . . .	214
10.2	Comparaison des volumes des noyaux gris entre témoins et patients . .	215
10.3	Nombre de fibres cerveau entier en fonction du volume du cerveau . . .	216
10.4	Nombre de fibres traversant les noyaux en fonction de leur volume . . .	217
10.5	Atlas de la connectivité striato-corticale . . . . .	219
10.6	Pourcentages de déconnexion . . . . .	225
10.7	Distribution des proportions des territoires fonctionnels . . . . .	227
10.8	Proportions de territoires fonctionnels pour témoins et patients . . . .	228
11.1	Volumes des noyaux gris centraux . . . . .	237
11.2	Nombre de fibres global en fonction du volume du cerveau . . . . .	239
11.3	Nombre de fibres reliant chaque noyau au cortex . . . . .	241
11.4	Atlas de connectivité surfaciques entre les noyaux et le cortex . . . . .	242

11.5 Atlas de connectivité surfaciques entre les noyaux et le cortex . . . . .	242
11.6 Atlas de connectivité surfaciques entre les noyaux et le cortex . . . . .	243
11.7 Pourcentage de différence de connectivité du noyau caudé . . . . .	245
11.8 Pourcentage de différence de connectivité du putamen . . . . .	245
11.9 Pourcentage de différence de connectivité du thalamus . . . . .	246

# Liste des tableaux

5.1 Critères de classement des méthodes de recalage . . . . .	98
5.2 Critères de classement des méthodes de segmentation . . . . .	103
6.1 Résultats de la détection automatique de CA et CP . . . . .	121
6.2 Erreurs dans la détection automatique de CA et CP . . . . .	121
6.3 Validation de la segmentation des ventricules : sujets sains . . . . .	126
6.4 Validation de la segmentation des ventricules : patients CADASIL . . . . .	128
7.1 Statistiques de forme des noyaux gris . . . . .	137
7.2 Matrice de potts . . . . .	143
7.3 Validation de la segmentation des noyaux gris centraux : sujets sains . . . . .	146
7.4 Validation de la segmentation de patients Huntington . . . . .	155
9.1 Proportions des sous-territoires fonctionnels du striatum . . . . .	201
10.1 Caractéristiques cliniques des sujets . . . . .	213
10.2 Résultats du test de Shapiro pour le noyau caudé . . . . .	221
10.3 Résultats du test de Shapiro pour le putamen . . . . .	222
10.4 Résultats du test de Mann-Whitney . . . . .	224
10.5 Comparaison statistique des proportion de territoires fonctionnels . . . . .	228
11.1 Comparaison statistique des volumes des noyaux gris entre groupes . . . . .	237
11.2 Volume du cerveau pour les quatre groupes . . . . .	238
11.3 Comparaison statistique des volumes du cerveau entre groupes . . . . .	239
11.4 Corrélation entre les volumes des noyaux et le nombres de fibres . . . . .	240
11.5 Moyennes et écarts-types des nombres de fibres reliant deux noyaux . . . . .	247
11.6 Statistiques sur les nombres de fibres reliant deux noyaux . . . . .	248
11.7 Moyennes et écarts-types des proportions de fibres reliant deux noyaux . . . . .	249
11.8 Statistiques sur les proportions des territoires reliant deux noyaux . . . . .	250





# Liste de symboles

3D	3 dimensionnel
3V	troisième ventricule
4D	4 dimensionnel
4V	quatrième ventricule
CA	commissure antérieure
CP	commissure postérieure
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
dODF	fonction de distribution des orientations de diffusion
DW	pondérées en diffusion (Diffusion-Weighted)
FA	Anisotropie Fractionnelle
fODF	fonction de distribution des orientations de fibres
IH	inter-hémisphérique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCd	noyau caudé gauche
LCS	liquide cérebrospinal
LGP	Globus Pallidus gauche (ou pallidum gauche)
LPu	putamen gauche
LTh	thalamus gauche
ODF	fonction de distribution des orientations
PGSE	Pulsed Gradient Spin Echo
RCd	noyau caudé droit
RGP	Globus Pallidus droit (ou pallidum droit)
RPu	putamen droit
RTh	thalamus droit
VLG	ventricule latéral gauche
VLD	ventricule latéral droit



# Résumé

Les dernières avancées dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique permettent aujourd'hui de mieux comprendre l'anatomie et le fonctionnement du cerveau humain. L'IRM s'avère d'ailleurs aujourd'hui un outil clé pour la recherche de biomarqueurs d'imagerie dans la plupart des pathologies cérébrales.

Nous nous sommes intéressés dans le cadre de cette thèse à l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux, structures impliquées dans de nombreuses boucles cortico-sous-cortico-corticales, et dont l'atteinte est à l'origine de troubles moteurs à l'instar de la maladie de Huntington, du syndrome Gilles de la Tourette et de la maladie de Parkinson. Nous avons pour cela effectué plusieurs développements méthodologiques qui permettent de segmenter les noyaux gris centraux et d'inférer leur connectivité anatomique. Tout d'abord, nous avons développé une méthode de segmentation des noyaux gris centraux à partir de différents contrastes et capable de s'adapter à des cas pathologiques présentant une forte modification de ces structures. Ensuite, nous avons développé des méthodes robustes d'analyse et de sélection des fibres reliant les différentes structures cérébrales, obtenues à l'aide de méthodes de tractographie par IRM du processus de diffusion cérébrale. Ces nouvelles méthodes de sélection présentent l'avantage de tenir compte d'*a priori* anatomiques, et fournissent ainsi des résultats plus proches de la réalité que les résultats obtenus dans la littérature. Nous avons également développé une méthodologie permettant de construire des cartes de connectivité surfaciques afin de projeter les connexions des noyaux gris centraux sur la surface corticale et de comparer le profil de connectivité corticale des noyaux gris au sein d'une population et entre populations.

Enfin, nous avons utilisé ces outils pour étudier les modifications putatives de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux dans la maladie de Huntington et dans le syndrome Gilles de la Tourette.



## **Première partie**

### **Introduction**



# INTRODUCTION

## CONTEXTE

---

L'organisation du cerveau humain est d'une complexité extrêmement élevée. Au regard de cette complexité, nous connaissons encore peu de choses de son fonctionnement alors que son anatomie est relativement bien décrite depuis maintenant plus d'un siècle (Gray, 1918). Parmi les structures les plus importantes du cerveau, on retrouve bien entendu le manteau cortical au sein duquel se déroule la majeure partie de l'activité cérébrale, mais également les noyaux gris centraux qui assurent une régulation et un contrôle de cette activité cérébrale. La connectivité anatomique reliant ces structures profondes aux aires corticales joue un rôle aussi essentiel même si elle a longtemps été négligée faute de techniques permettant de la mesurer *in vivo*. Des études des boucles cortico-sous-cortico-corticales ont bien été réalisées dans le passé, mais la plupart du temps chez l'animal et de manière invasive. Ce n'est qu'avec l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique du processus de diffusion de l'eau dans le cerveau et des techniques numériques de suivi de fibres que ces mêmes réseaux ont enfin pu être étudiés *in vivo* chez l'homme. Cependant l'étude de la connectivité des noyaux gris centraux reste encore peu développée alors que, pourtant, elle présente un intérêt primordial dans la caractérisation des troubles moteurs à l'instar de la maladie de Huntington, du syndrome de Gilles de la Tourette et de la maladie de Parkinson. En effet, la caractérisation *in vivo* de ces connexions pourrait améliorer la compréhension des mécanismes conduisant à la maladie et ouvrir la porte à de nouvelles thérapies.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail de thèse à cette problématique et nous avons proposé de nouveaux outils qui permettent d'étudier la connectivité anatomique des noyaux gris centraux en prenant en compte les différentes boucles cortico-sous-cortico-corticales dans lesquelles ils sont impliqués. La première étape dans l'étude de la connectivité des noyaux gris centraux consiste à les segmenter. Nous avons pour cela proposé un nouvel outil pour la segmentation des noyaux gris centraux capable de prendre en compte des données provenant de différentes modalités IRM et de s'adapter à des cas pathologiques. La deuxième étape consiste à inférer



les fibres connectant les différentes structures cérébrales. Nous avons pour cela utilisé des techniques de tractographie existantes et nous avons proposé de nouvelles méthodes de sélection des fibres entre structures. Ces méthodes se distinguent par le fait qu'elles prennent en compte les boucles cortico-sous-cortico-corticales dans le processus de sélection de fibres et fournissent ainsi une description de la connectivité, inférée par la tractographie, plus proche de l'anatomie que celles disponibles dans la littérature. Les résultats obtenus après sélection de fibres entre structures cérébrales ont été utilisés pour définir des atlas surfaciques de connectivité sur la surface corticales et pour construire des cartes volumiques représentant la connectivité à l'échelle du voxel. Ces atlas surfaciques et ces cartes volumiques de connectivité ont été utilisés pour étudier des modifications de connectivité des noyaux gris dans la maladie de Huntington et dans le syndrome Gilles de la Tourette.

## **ORGANISATION ET CONTRIBUTIONS DE CETTE THÈSE** \_\_\_\_\_

Ce manuscrit de thèse est organisé en trois parties. La première partie présentera le contexte général de ce travail. Les deuxième et troisième parties contiendront les contributions de ce travail de thèse. Elles s'intéresseront respectivement à la segmentation des structures cérébrales profondes et à l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux. Chacune de ces parties contiendra son propre état de l'art qui permettra d'introduire les outils existants dans la littérature et de mieux situer les méthodes que nous avons proposées dans le cadre de cette thèse.

### **Partie I : Contexte général**

Cette partie, composée de deux chapitres, fournira une description de l'anatomie cérébrale et du principe de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale.

**Chapitre 3 - Anatomie cérébrale :** Ce chapitre contiendra une description de l'anatomie cérébrale, de l'histologie aux différents tissus, en insistant sur les organisations de la substance grise et de la substance blanche. Le but de ce chapitre sera d'introduire les noyaux gris centraux sur lesquels nous avons porté notre intérêt dans le cadre de ce travail de thèse, et de décrire leur connectivité anatomique et les régions fonctionnelles qui les composent.

**Chapitre 4 - Imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire :** Ce chapitre visera à introduire l'imagerie par résonance magnétique nucléaire avec les contrastes anatomiques et de diffusion qu'elle permet d'obtenir et qui sont utilisés dans ce travail de thèse. Nous décrirons tout d'abord le phénomène de résonance magnétique nucléaire, à l'origine du signal en IRM, puis le processus de mesure du signal permettant d'obtenir les images IRM. Nous expliquerons, ensuite, comment les contrastes anatomiques sont obtenus en montrant ce que permet de visualiser

chacun de ces contrastes. Enfin, nous présenterons le principe de l'IRM de diffusion et des applications qui en découlent en partant de la modélisation locale du signal de diffusion et en arrivant aux différentes techniques de suivi de fibres ou tractographie.

## **Partie II : Segmentation automatique de structures sous-corticales**

Cette partie, composée de trois chapitres, contiendra un état de l'art du domaine de la segmentation des structures cérébrales profondes ainsi qu'une description des deux méthodes que nous proposons pour la segmentation des ventricules et des noyaux gris centraux, respectivement.

**Chapitre 5 - Etat de l'art :** Nous présenterons dans ce chapitre un bref état de l'art de ce qui a été fait dans les domaines du recalage, de la construction d'atlas et de la segmentation des structures cérébrales profondes. Cet état de l'art permettra de mieux situer les méthodes de segmentation que nous avons proposées dans le cadre de cette thèse. Nous détaillerons aussi, dans ce chapitre, la chaîne de traitement d'images pondérées en  $T_1$  à disposition dans la plateforme logicielle BrainVISA car les résultats de cette chaîne forment un point de départ pour certains outils de segmentation automatiques, dont les approches que nous avons proposées.

**Chapitre 6 - Segmentation automatique des ventricules cérébraux :** Nous proposerons dans ce chapitre une approche pour segmenter rapidement les ventricules cérébraux à partir d'images pondérées en  $T_1$ . Cette approche reposera sur deux étapes, l'une d'apprentissage et l'autre de segmentation. L'étape d'apprentissage visera à construire un atlas probabiliste des ventricules dans le référentiel commun de Talairach. Dans ce but, nous proposerons une méthode de détection automatique de 3 points de repère : CA, CP et IH. Cette méthode servira aussi par la suite pour la construction d'un atlas des noyaux gris centraux. L'étape de segmentation reposera sur une analyse robuste de l'histogramme des niveaux de gris de l'image. Nous présenterons dans ce chapitre les résultats de cette méthode de segmentation pour des sujets sains et des sujets atteints de la maladie CADASIL (pour Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).

**Chapitre 7 - Segmentation automatique des noyaux gris centraux :** Nous proposerons dans ce chapitre une approche pour segmenter les noyaux gris centraux à partir de plusieurs contrastes, et qui s'adapte à des cas pathologiques. La méthode se décomposera en deux étapes : une étape d'apprentissage réalisée une fois pour toutes et une étape de segmentation relancée pour chaque nouveau sujet dont on souhaite extraire les noyaux gris centraux. Comme son nom l'indique, l'étape d'apprentissage consistera à "apprendre" diverses informations sur les structures en question, à l'instar de leur niveau d'intensité, de leur forme et de leur localisation, à partir d'une base de sujets. L'étape de segmentation, quant à elle, utilisera l'information apprise

pour segmenter les structures profondes d'un sujet à l'aide d'un modèle contraint par ces informations "appries". Cette méthode sera testée sur une base de données dotée d'IRM pondérées en  $T_1$  et d'IRM pondérées en diffusion dont l'anisotropie fractionnelle sera considérée comme second contraste. Puis elle sera mise en oeuvre pour segmenter les noyaux gris centraux de patients atteints de la chorée de Huntington.

### **Partie III : Connectivité anatomique des noyaux gris centraux**

Cette partie, composée de quatre chapitres, présentera un état de l'art du domaine de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux, les méthodes que nous avons proposées pour décrire la connectivité de ces noyaux, ainsi que deux applications de ces méthodes à la maladie de Huntington et au syndrome Gilles de la Tourette.

**Chapitre 8 - Etat de l'art :** Dans ce chapitre, nous nous focaliserons dans un premier temps sur la segmentation de la surface corticale et sa parcellisation en aires, information requise lorsque l'on s'intéresse à la connectivité entre noyaux et cortex sous l'angle des aires fonctionnelles prises à la surface du cortex. Nous présenterons ensuite un état de l'art des études publiées au sujet de la connectivité des noyaux gris centraux. Cet état de l'art permettra de mieux évaluer l'apport des outils que nous avons développés dans le cadre de cette thèse au regard de la littérature.

**Chapitre 9 - Inférence de la connectivité :** Nous proposerons dans ce chapitre plusieurs outils qui permettent d'inférer la connectivité anatomique des noyaux gris centraux en tenant compte des boucles anatomiques dans lesquelles ils sont impliqués. Nous proposerons tout d'abord des outils de sélection de fibres entre différentes régions corticales ou sous corticales, qui tiennent compte d'*a priori* anatomiques. Nous proposerons également la construction de cartes surfaciques de la connectivité des noyaux, projetée à la surface corticale ainsi que la construction de cartes de densité volumiques qui représentent les connexions d'un noyau à n'importe quelle autre région corticale ou sous corticale, à l'échelle du voxel. Ces outils permettront non seulement de caractériser la connectivité anatomique des noyaux gris centraux mais peuvent aussi être utiles dans le cadre de pathologies cérébrales pour inférer de nouveaux biomarqueurs d'imagerie basés sur la connectivité. Les résultats de ces outils seront illustrés sur un sujet de test.

**Chapitre 10 - Application à la maladie de Huntington :** L'objectif du travail décrit dans ce chapitre sera d'appliquer les outils développés dans le cadre de cette thèse pour étudier des modifications putatives de la connectivité, dans la maladie de Huntington. Nous nous intéresserons dans ce chapitre à la connectivité entre le striatum et le cortex parce que le striatum est une des structures les plus atteintes dans cette pathologie. Nous présenterons, tout d'abord, un état de l'art des découvertes majeures obtenues pour la maladie de Huntington utilisant l'imagerie. Ensuite, nous

nous focaliserons sur la connectivité striato-corticale en abordant certains aspects de normalisation des mesures de connectivité entre sujets ou à l'échelle d'un groupe. Enfin, nous détaillerons l'utilisation des cartes surfaciques de connectivité striato-corticales et des cartes volumiques de densité de connexion entre le striatum et le cortex pour mesurer l'atrophie au niveau des projections corticales et au niveau des sous-territoires fonctionnels du striatum.

**Chapitre 11 - Application au syndrome Gilles de la Tourette :** Dans ce chapitre, nous aurons l'opportunité d'appliquer les outils que nous avons développés à l'étude des modifications putatives de la connectivité des noyaux gris centraux, dans le syndrome Gilles de la Tourette. Nous nous intéresserons dans ce travail à la fois aux connexions entre les noyaux et le cortex, comme pour la maladie de Huntington, mais aussi aux connexions entre les différents noyaux. Ce travail n'est pas encore complètement finalisé. Nous présenterons dans ce chapitre quelques résultats préliminaires et quelques pistes de travail futures.

## **Contributions logicielles**

Toutes les méthodes qui ont été développées dans le cadre de cette thèse ont été intégrées dans la librairie Ptk gérée par Cyril Poupon et Fabrice Poupon. Les méthodes de segmentation des ventricules et des noyaux gris centraux ont été intégrées dans une boîte à outils de la plateforme BrainVISA appelée "Nucleist" en collaboration avec Cyril Poupon et Sophie Lecomte. Les méthodes de sélection des fibres entre régions corticales et de calcul de cartes surfaciques et volumiques de connectivité ont, quant à elles, été intégrées à la boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0 en collaboration avec Cyril Poupon et Olivier Riff.



# INTRODUCTION (ENGLISH)

## CONTEXT

---

Human brain has a very complex organization. Even though brain anatomy has been relatively well described (Gray,1918), its function is still unknown. The cortical mantle and the deep nuclei are among the most important structures of the brain : the major brain activity is concentrated in the cortex and the regulation and control of this activity is ensured by the deep nuclei. The anatomical connectivity between the deep nuclei and cortical regions also plays a very important role even though it has been neglected for a long time due to the lack of techniques allowing its measure *in vivo*. Very few studies investigated deep nuclei anatomical connectivity even though it has an essential role in characterizing motor disorders like the Huntington disease, the Parkinson disease and Gilles de la Tourette syndrome. In fact, characterizing these connections *in vivo* could help understanding the mechanisms involved in the disease and help finding new therapies.

In this study, we focused on the connectivity of the deep nuclei and proposed novel tools to infer this connectivity while taking into account cortico-subcortical loops. The first step towards inferring deep nuclei connectivity consists in segmenting them. We therefore proposed a novel tool for automatic deep nuclei segmentation from different contrasts and dealing with atrophic cases. The second step consists in inferring the fibers connecting different brain structures. To do so, we have used existing tractography techniques and proposed novel methods allowing the selection of fibers linking different brain structures. These methods have the advantage of taking into account cortico-subcortical loops and thus provide a description of the connectivity which is closer to the real anatomy than the one provided by other available softwares. The obtained results were used to define surface atlases of the connectivity between deep structures and the cortex, and volume maps inferring the connectivity in each voxel. These surface atlases and volume maps of connectivity were used to study the putative modifications of connectivity in the Huntington disease and in Gilles de la Tourette syndrome.

## ORGANIZATION AND CONTRIBUTIONS OF THIS THESIS \_\_\_\_\_

This thesis is organized in three parts. The first part will present the general context of this work. The second and third parts will contain the contributions of this work. The second part will focus on the segmentation of deep structures and the third part on the connectivity of basal ganglia. In each part a state of the art will be presented in order to help evaluating the novelty of this work.

### Part I : General context

This part contains two chapters that introduce the brain anatomy and the principles of magnetic resonance imaging of the brain.

**Chapter 3 - Brain anatomy :** This chapter will contain a description of the brain anatomy, from histology to the different tissues. We will particularly insist on the organizations of the gray matter and the white matter. The aim of this chapter is to introduce the deep nuclei with their functional sub-territories and to describe their anatomical connectivity.

**Chapter 4 - Magnetic resonance imaging of the brain :** This chapter aims to introduce magnetic resonance imaging and its anatomical and diffusion contrasts that are used in this thesis. First, we will describe the nuclear magnetic resonance phenomenon, from which the signal comes, and how this signal is measured. Second, we will explain how the anatomical contrasts can be obtained. Finally, we will focus on the diffusion MRI and its applications. We will particularly describe the local modelling of the diffusion signal and the different tractography methods proposed for inferring fibers directions.

### Part II : Automatic segmentation of subcortical structures

This part contains three chapters. The first chapter will present a brief state of the art of the previous methods proposed for the deep nuclei segmentation, and the tools that we used for anatomical  $T_1$  weighted images preprocessing. The second and third chapters will present a method for brain ventricles automatic segmentation and a method for deep nuclei automatic segmentation.

**Chapter 5 - State of the art :** In this chapter, we will present a brief state of the art of the approaches proposed for brain images registration, atlas computing and subcortical structures segmentation. This state of the art will help evaluating the contributions of this thesis and particularly the segmentation methods that we proposed. We will also describe the anatomical pipeline of the software BrainVISA, used for  $T_1$  weighted images preprocessing. The results provided by this pipeline will

be used as a first step for brain structures segmentation, in the approaches that we have proposed.

**Chapter 6 - Automatic segmentation of brain ventricles :** In this chapter we will propose a new method for brain ventricles automatic segmentation from  $T_1$ -weighted images. This method can be divided into two steps : the learning and the segmentation. The learning step consists in computing a probabilistic atlas of the deep ventricles in the Talairach space. We therefore proposed an automatic method for the detection of 3 landmarks : AC, PC and IH situated in the interhemispheric plane. This method will be also used to compute an atlas of the deep nuclei. The segmentation step relies on a robust scale space analysis of the histogram of the  $T_1$  weighted image. The results obtained using this method for the ventricles segmentation in healthy subjects and in CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) subjects will be shown and validated in this chapter.

**Chapter 7 - Deep nuclei automatic segmentation :** In this chapter we will propose a new approach for deep nuclei segmentation from multi-contrast data. This approach was also adapted for pathological cases characterized by modifications of the morphology of deep brain structures. This method can be divided into two steps : the learning step which is done once and can be used for any new subject, and the segmentation step that is applied to each subject of interest. The learning step, consists in computing *a priori* information about the structures like shape, gray level intensities and localization of the structures. The segmentation step uses this *a priori* knowledge to segment the structures of interest using a deformable model of regions in competition evolving homotopically in order to minimize an energy. This segmentation approach was tested in a healthy subjects database endowed with  $T_1$ -weighted images and diffusion images which fractional anisotropy was used as a second contrast coupled with the  $T_1$ -weighted contrast in the segmentation procedure. The method was also adapted for the segmentation of patients suffering from the Huntington disease and presenting a significant atrophy of the deep nuclei.

### **Part III : Anatomical connectivity of the basal ganglia**

This part contains four chapters describing the state of the art of deep nuclei connectivity, the methods that we proposed to infer this connectivity and two applications of these methods for the Huntington disease and Gilles de la Tourette syndrome.

**Chapter 8 - State of the art :** In this chapter, we will focus in a first time on the segmentation of the cortical surface and its parcellation into regions of interest that can be used to infer the connectivity profile of the deep nuclei. In a second time,



we will present a state of the art of the studies that have focused on the deep nuclei connectivity.

**Chapter 9 - Inference of the connectivity of the basal ganglia :** In this chapter, we will propose several tools useful for inferring the anatomical connectivity of the deep nuclei and that take into account the anatomical loops in which they are involved. First, we will propose novel tools for the selection of fibers linking different brain structures, taking into consideration the *a priori* knowledge on the cortico-subcortical loops in which they are involved. We will also propose surface maps projecting the connectivity of the subcortical structures directly on the cortical surface and volume maps inferring the connectivity of each nucleus to any other structure at the voxel level. These tools help characterizing the anatomical connectivity of the deep nuclei and inferring biomarkers of neuropathologies based on the connectivity. The results provided by these tools will be illustrated on a test subject.

**Chapter 10 - Application to the Huntington disease :** The aim of the work that will be described in this chapter is to apply the tools developed in this thesis to study the putative modifications of the connectivity in the Huntington disease. We will focus in this chapter on the connectivity between the striatum and the cortex because the striatum is one of the most affected structures by the Huntington disease. First, we will provide a state of the art of the major findings in the Huntington disease obtained with MR imaging. Second, we will focus on the striato-cortical connectivity and some normalization aspects of connectivity measures that could be used to compare different subjects or different groups. Finally, we will develop the use of surface atlases of striato-cortical connectivity and volume maps of density of connections between the striatum and the cortex to measure the atrophy of the striato-cortical connectivity at the cortical surface and in each voxel belonging to the striatum.

**Chapter 11 - Application to the Gilles de la Tourette syndrome :** In this chapter we will apply the tools that we have developed to study the putative modifications of the connectivity in the Gilles de la Tourette syndrome. We will focus in this study on both the connectivity between the deep nuclei and the cortex, and the connectivity between different deep nuclei. We will also focus on some normalization criterions that could be used to compare connectivity measures between different subjects or different groups. This work is in progress. We will present in this chapter some preliminary results and some future work.

## Software contributions

All the methods that were developed in this thesis were integrated to the library Ptk managed by Cyril Poupon and Fabrice Poupon. The methods proposed for the segmentation of the deep nuclei and the ventricles were integrated in a software

called "Nucleist" which is part of the BrainVISA software in collaboration with Cyril Poupon and Sophie Lecomte. The methods proposed for the selection of fibers linking different brain structures and the computation of surface and volume connectivity maps were integrated to the software BrainVISA/Connectomist-2.0 in collaboration with Cyril Poupon and Olivier Riff.



## **Deuxième partie**

# **Contexte général**



# ANATOMIE CÉRÉBRALE

## Contents

---

<b>3.1 Histologie</b>	<b>42</b>
3.1.1 Neurones	42
3.1.2 Cellules gliales	43
<b>3.2 Ventricules cérébraux</b>	<b>44</b>
<b>3.3 Organisation de la substance grise</b>	<b>45</b>
3.3.1 Cortex cérébral	45
3.3.2 Noyaux gris centraux	46
3.3.3 Thalamus	49
3.3.4 Connectivité anatomique des noyaux gris	51
<b>3.4 Organisation de la substance blanche</b>	<b>54</b>
3.4.1 Fibres d'association	54
3.4.2 Fibres commissurales	55
3.4.3 Fibres de projection	56
<b>3.5 Conclusion</b>	<b>57</b>

---

## VUE D'ENSEMBLE

---

Le principal objectif de cette thèse est l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux. La compréhension de ce travail de thèse nécessite une connaissance de base de l'anatomie cérébrale et en particulier du fonctionnement des noyaux gris centraux et des connexions qui les relient entre eux et au cortex cérébral. Dans ce chapitre, nous décrirons d'abord la constitution tissulaire cérébrale d'un point de vue histologique. Nous décrirons par la suite les différents tissus du cerveau : substance blanche et substance grise. Nous nous focaliserons surtout sur la substance grise qui compose les noyaux gris et le cortex. Les différents modèles de connexions entre les noyaux gris et le cortex seront aussi détaillés. Ce chapitre introductoire est inspiré de chapitres de thèse et de master de [Poupon, 1999a,b; Perrin, 2006; Jbabdi, 2006; Hasboun, 2007a; Buot, 2007], d'articles de revues [Yelnik, 2008; Worbe et al., 2010b] et de nombreuses sources internet (lecerveau.mcgill.ca, chups.jussieu.fr, futura-sciences.com, vulgaris-medical.com, sites.google.com/site/aphysionado, etc...)

**Mots clés :** ventricules, substance grise, substance blanche, noyaux gris centraux, cortex cérébral

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. D'abord une brève description des tissus cérébraux est faite dans la section 3.1. Ensuite le système ventriculaire est présenté dans la section 3.2. L'organisation de la substance grise et de la substance blanche sont décrites respectivement dans les sections 3.3 et 3.4.

## 3.1 HISTOLOGIE

---

Le tissu nerveux est composé de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales. Les neurones assurent la transmission d'un signal bioélectrique appelé influx nerveux. Les cellules gliales ne conduisent pas d'influx nerveux. Elles assurent cependant plusieurs fonctions dans le cerveau dont le soutien et la protection des neurones.

### 3.1.1 Neurones

Le neurone est composé d'un corps cellulaire et de prolongements (voir figure 3.1). Le corps cellulaire appelé **soma** renferme un noyau entouré de cytoplasme. Le neurone possède deux types de prolongements : des prolongements longs appelés axones et des prolongements habituellement courts appelés dendrites.

L'**axone** conduit l'influx nerveux. Il s'entoure souvent d'une gaine de myéline qui permet une vitesse de conduction plus élevée allant jusqu'à 120 m/s. Il a un diamètre compris entre 1 et 25  $\mu\text{m}$  et une longueur variant d'un millimètre à plus d'un mètre. Les **dendrites** recueillent l'information et l'acheminent vers le corps de la cellule. Les

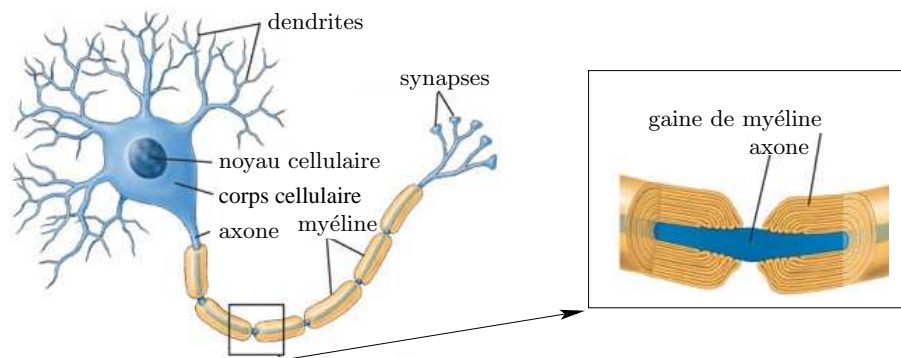


FIG. 3.1: Schéma d'un neurone. Figure adaptée de sources internet

axones et dendrites de différents neurones entrent en contact à travers des structures spécialisées appelées synapses assurant ainsi la transmission de l'influx nerveux.

### 3.1.2 Cellules gliales

Ces cellules sont aussi appelées neuroglie. On distingue trois types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes et les microgliocytes.

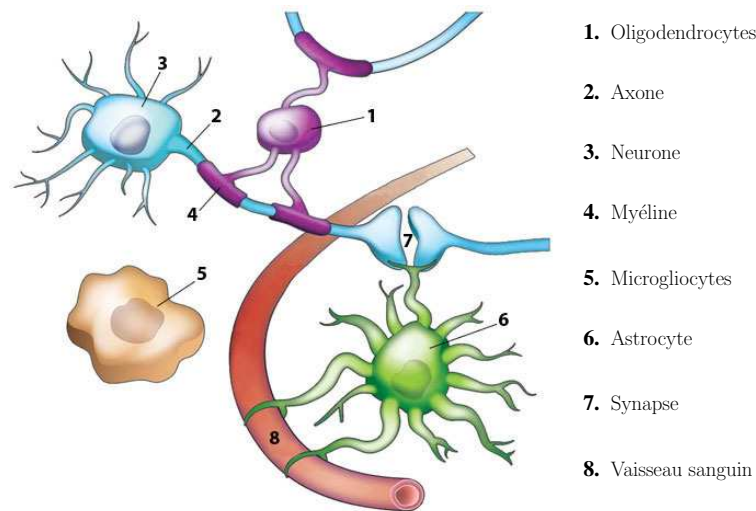


FIG. 3.2: Interactions entre les cellules gliales et un neurone. Figure adaptée de Nature.

Les **astrocytes** sont de forme étoilée. Ils assurent un support mécanique aux neurones. Les **oligodendrocytes** sont à l'origine de la formation de la gaine de myéline qui entoure les axones de nombreux neurones. Les **microgliocytes** assurent la protection du système nerveux central. Ce sont les macrophages du cerveau. La figure 3.2 illustre le fonctionnement de ces cellules gliales et leur interactions avec les neurones.



La concentration de ces cellules gliales et neuronales dans le cerveau lui confère une structure à double tissus : la substance grise et la substance blanche, le tout baignant dans du liquide cébrospinal (LCS, autrefois appelé liquide céphalorachidien). Avant de détailler l'organisation de la substance blanche et de la substance grise, nous décrivons le système ventriculaire cérébral dont la segmentation automatique fera l'objet du chapitre 6 de cette thèse.

## 3.2 VENTRICULES CÉRÉBRAUX

Le système nerveux central baigne dans du liquide cébrospinal (LCS) qui le protège des traumatismes. Ce liquide est sécrété et circule dans un ensemble de cavités à l'intérieur du cerveau appelées système ventriculaire. Ce système est constitué essentiellement de quatre ventricules : les ventricules latéraux, le 3ème ventricule, le 4ème ventricule (voir figure 3.3).

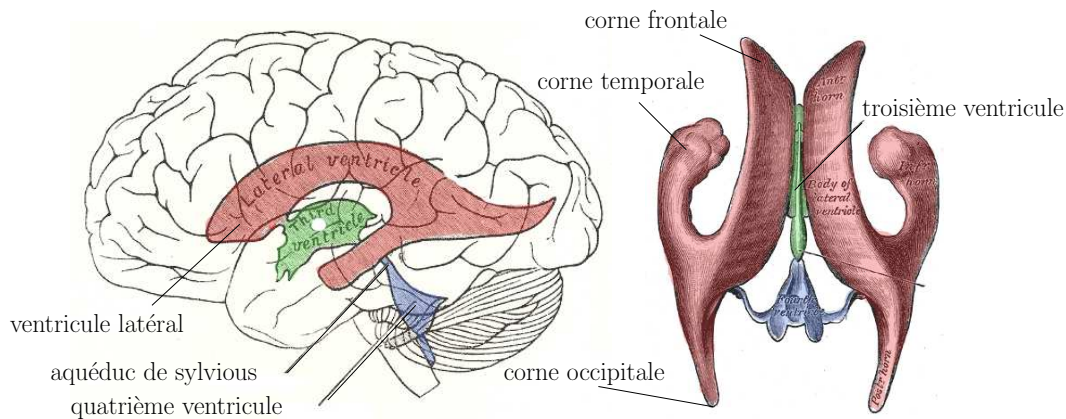


FIG. 3.3: Système ventriculaire. Figure adaptée de [Gray, 1918].

**Ventricules latéraux** Les ventricules latéraux sont enfouis dans la profondeur de chaque hémisphère cérébral. Ils ont une forme de fer à cheval orienté d'arrière en avant. Chaque ventricule latéral est constitué d'un carrefour ventriculaire et de 3 cornes : une corne frontale, une corne temporale et une corne occipitale (voir figure 3.3).

**Troisième ventricule** Le troisième ventricule est situé entre les deux hémisphères cérébraux. Il communique avec chacun des ventricules latéraux par le foramen interventriculaire de Monroe.

**Quatrième ventricule** Le quatrième ventricule est situé au niveau du tronc cérébral. Il communique avec le troisième ventricule par l'aqueduc de Sylvius.

## 3.3 ORGANISATION DE LA SUBSTANCE GRISE

La substance grise est composée de corps cellulaires des neurones et de cellules gliales astrocytaires. Elle est distribuée dans le cortex qui constitue la surface du cerveau et du cervelet et dans les structures profondes comme le thalamus et les noyaux gris centraux.

Cette thèse s'intéresse à l'étude de la connectivité anatomique entre les noyaux gris centraux et le cortex. Des notions de bases sur l'anatomie des noyaux gris centraux et du cortex cérébral seront donc détaillées dans cette section afin d'assurer la compréhension de la partie **IV**.

### 3.3.1 Cortex cérébral

Le cerveau humain est constitué de deux hémisphères reliés entre eux par des ponts de substance blanche. Le cortex cérébral est une fine couche de substance grise de 2 à 4 millimètres d'épaisseur qui recouvre les hémisphères cérébraux. Il contient de nombreux plis ou circonvolutions appelés **gyri** entre lesquels se trouvent des creux appelés **sillons**. Les sillons les plus profonds s'appellent **scissures**. Ils délimitent les cinq lobes de chaque hémisphère cérébral : le lobe **frontal**, le lobe **pariétal**, le lobe **temporal**, le lobe **occipital** et le lobe **limbique**. Les différents lobes du cortex sont représentés dans la figure 3.4 à l'exception du lobe limbique qui est situé le long de la zone médiane du cortex, en profondeur de la paroi inter-hémisphérique.

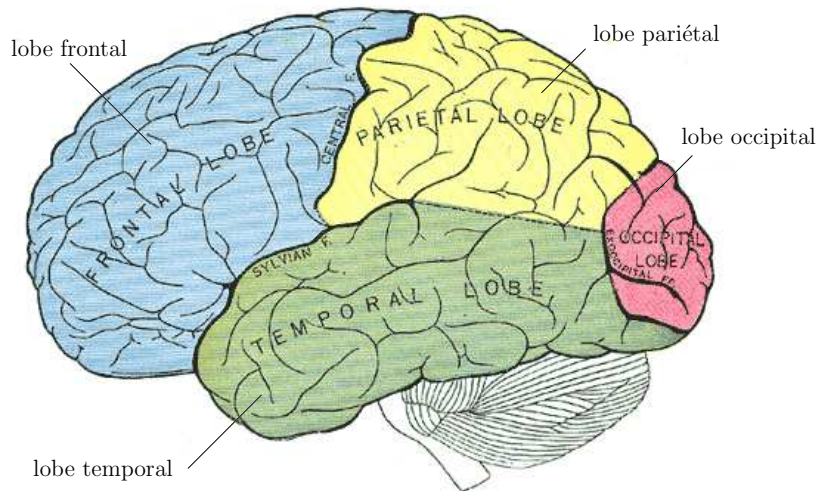


FIG. 3.4: Lobes du cortex cérébral. Figure adaptée de [Gray, 1918].

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Broadmann s'est intéressé à l'étude de l'histologie du cortex. En se basant sur le fait que chaque aire fonctionnelle a une spécificité histologique, il a pu cartographier et numéroter des aires fonctionnelles à la surface corticale. Chacune des 52 aires de Broadmann a une organisation différente des autres

aires du point de vue du nombre et de la répartition des couches neuronales qui la composent (voir figure 3.5(a)). Ces régions sont associées à des fonctions variées (voir figure 3.5(b)). Par exemple l'aire 4 est associée au mouvement et les aires 44 et 45 sont associées au langage. Les aires 9, 10, 11, 12, 46, 47 situées dans le lobe frontal sont liées à des tâches cognitives. Ces différentes aires corticales fonctionnelles peuvent

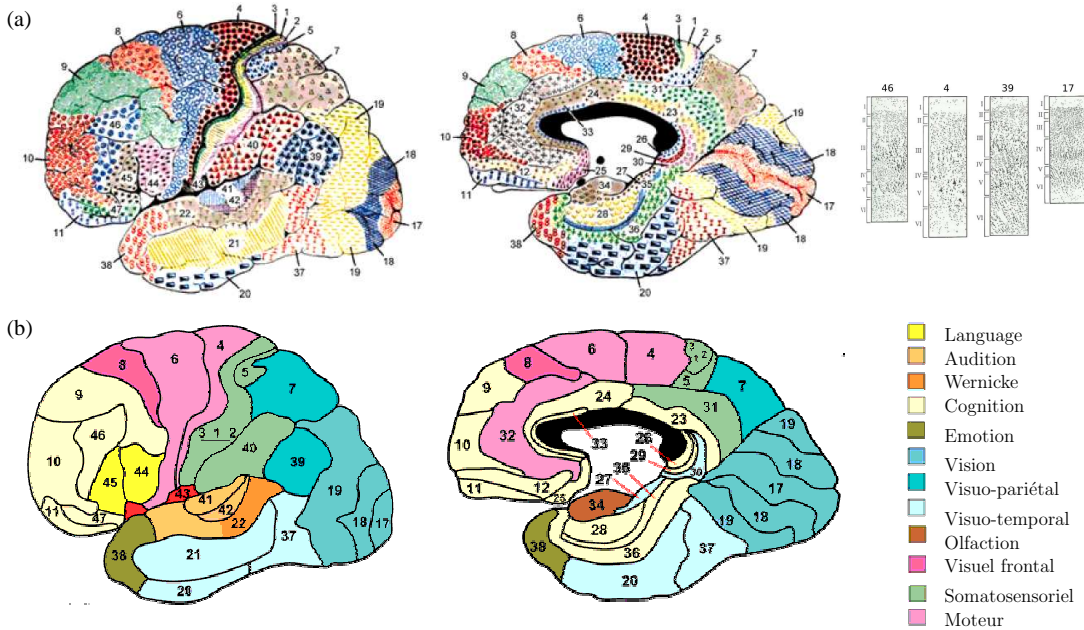


FIG. 3.5: Numérotation des aires de Brodmann et fonctions associées. Figure adaptée de (<http://www.spot.colorado.edu>) et ([www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/RivaraC-B/these\\_body.html](http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/RivaraC-B/these_body.html))

être regroupées de manière plus générale en un territoire sensorimoteur, un territoire associatif, et un territoire limbique comme cela fut décrit dans [Parent, 1990; Yelnik, 2008]. Le territoire **sensorimoteur** comprend le cortex moteur primaire (aire 4), le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire (aire 6), le cortex somesthésique (aires 1,2,3) et les aires oculomotrices (dans l'aire 8). Le territoire **associatif** comprend le cortex préfrontal dorsolatéral (aire 9) et le cortex latéral orbitofrontal (aires 12) ainsi que les cortex, temporal, pariétal et occipital. Le territoire **limbique** comprend le cortex orbitofrontal médian (aire 11), le cortex antérieur cingulaire (aire 24) ainsi que l'hippocampe qui est une structure profonde composée de substance grise.

### 3.3.2 Noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux (NGC) ou **ganglions de la base** sont des regroupements de substance grise située à l'intérieur du cerveau. Ils regroupent cinq paires de structures cérébrales : le noyau caudé, le putamen, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire. L'ensemble formé par le noyau caudé et le putamen est appelé striatum ou corps strié. Le pallidum ou *Globus Pallidus* se divise en deux

segments : un segment interne (GPi) et un segment externe (GPe). L'ensemble formé par le putamen et le pallidum est appelé noyau lenticulaire. La substance noire se divise en *pars compacta* et *pars reticulata*. Le noyau sous-thalamique est aussi appelé corps de Luys. Ces structures interagissent avec une autre structure profonde appelée thalamus et qui est aussi constituée essentiellement de substance grise. L'ensemble de ces structures est représenté dans la figure 3.6.

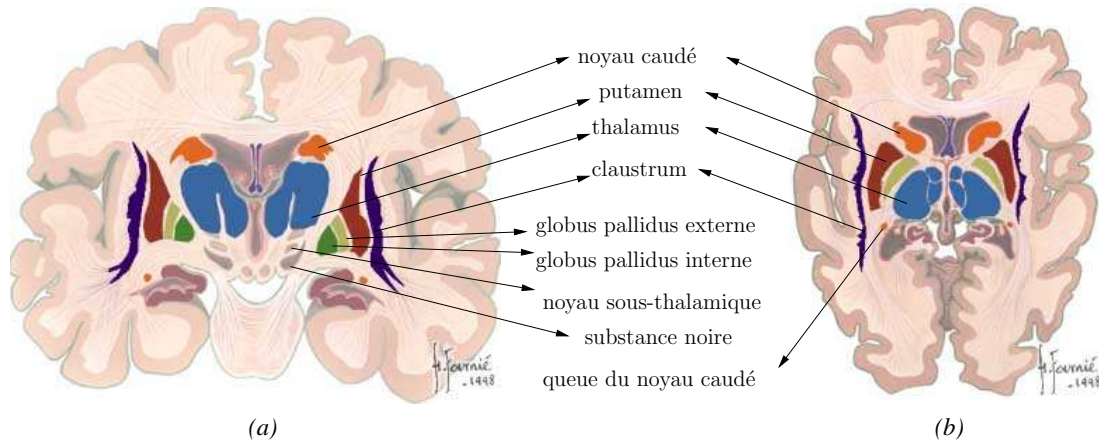


FIG. 3.6: Noyaux gris centraux en vue : (a) cornale, (b) axiale. Figure adaptée de ([www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat](http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat))

Bien que connus classiquement pour leur rôle dans le contrôle moteur, les noyaux gris centraux sont impliqués aussi dans plusieurs tâches associatives, et limbiques [Middleton and Strick, 2000; Temel et al., 2005]. Ces tâches sont assurées par des connexions que les noyaux gris centraux établissent entre eux et avec certaines régions corticales. Plusieurs travaux se sont intéressés aux fonctions assurées par les noyaux gris centraux en étudiant les connexions qui les relient entre eux et au cortex. Avant de détailler le principe de ces connexions, nous nous focaliserons sur l'anatomie fonctionnelle des noyaux gris qui en découle.

**Modèle à trois territoires** [Parent, 1990] a décrit un modèle où les noyaux gris centraux sont divisés en trois territoires : un territoire **sensorimoteur**, un territoire **associatif** et un territoire **limbique** (voir figure 3.7). Cette division en trois territoires est une conséquence des connexions des noyaux gris aux territoires sensorimoteur, associatif et limbique du cortex décrits dans la section 3.3.1. Par exemple, les parties dorsolatérale, centrale et ventrale du striatum sont impliqués respectivement dans les fonctions sensorimotrices, associatives et limbiques comme le montre la figure 3.7.

Ce modèle a été confirmé par des recherches récentes effectuées chez le singe [François et al., 2004; Grabi et al., 2004]. Ces études ont obtenu, par le biais de micro-injections d'agents pharmacologiques, des réponses comportementales et une connec-



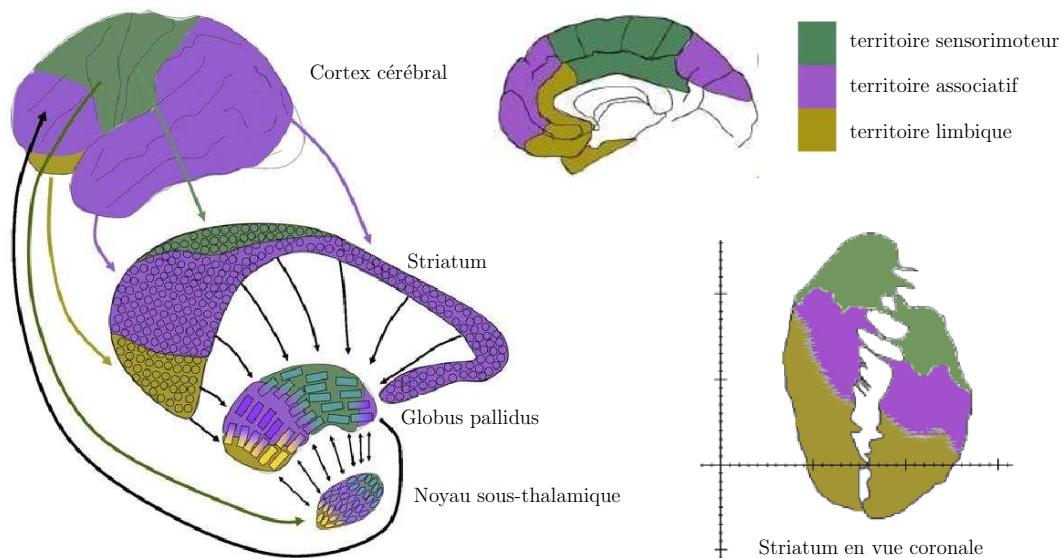


FIG. 3.7: *Subdivision des noyaux gris centraux en territoire associatif, limbique et sensorimoteur. Figure adaptée de [Mallet et al., 2007], [Yelnik, 2008] et [Karachi et al., 2002].*

tivité anatomique différente selon que l'un ou l'autre des territoires est ciblé. Cette expérience montre que chaque circuit met en jeu des subdivisions différentes dans chacune des structures des NGC. Une autre étude effectuée sur l'homme a donné des résultats qui concordent avec ce modèle [Karachi et al., 2002]. En effet, une injection d'un marqueur histologique (la Calbindine D28-K) *post mortem* a permis de séparer les noyaux du striatum en trois territoires fonctionnels distincts en fonction de leurs marquages à la Calbindine. La validité de ce modèle a aussi été démontrée dans le cadre de recherches cliniques [Mallet et al., 2007; Funkiewiez et al., 2004].

**Modèle à plusieurs territoires** [Haber et al., 2000] et [Haber, 2003] proposent un modèle où les noyaux gris centraux sont divisés en plusieurs territoires dont chacun est lié à une région corticale différente avec des superpositions entre les différents sous-territoires. Ces études effectuées chez le singe en utilisant des traçages concordent avec la division en 3 territoires mais elles représentent mieux la superposition entre les différents territoires. Elle fournissent donc une parcellisation plus fine des noyaux gris centraux comme le montre la figure 3.8 où les noyaux sont divisés d'une manière topographique selon leurs connexions aux régions corticales motrices (en bleu), dorsolatérales préfrontales (liées aux fonctions cognitive-exécutives et représentées en jaune) et limbiques (représentées en rouge). Des études récentes effectuées chez l'homme en utilisant l'IRM fonctionnelle ont montré une concordance entre ce qui a été retrouvé chez le singe et chez l'homme [Haber and Knutson, 2010].

Les noyaux gris centraux établissent des connexions entre eux et avec le cortex. Le

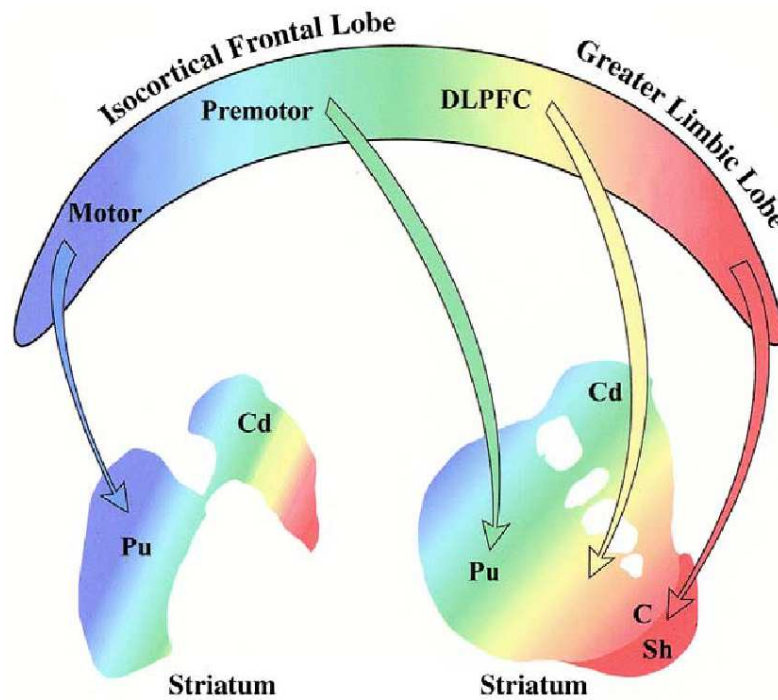


FIG. 3.8: Subdivision des noyaux gris centraux en plusieurs territoires selon leurs connexions à certaines régions corticales. Cd et Pu désignent respectivement le noyau caudé et le putamen. DLPFC désigne le cortex préfrontal dorsolatéral. Sh désigne la coquille du striatum ventral et C désigne le coeur du striatum ventral. Les régions motrices sont présentées par un dégradé de bleu et les régions limbiques par un dégradé de rouge. Figure de Suzanne Haber adaptée de [Heimer and Hoesen, 2006].

thalamus avec ses différents noyaux intervient fortement dans ces connexions. Pour comprendre le fonctionnement de ces connexions, il est donc important de définir les sous-territoires du thalamus.

### 3.3.3 Thalamus

Le thalamus ne fait pas partie des noyaux gris mais il est souvent associé à ces noyaux car il est fortement impliqué dans les connexions qui les relient au cortex. Le corps du thalamus est divisé en compartiments (antérieur, latéral, postérieur et médial), par une bande de substance blanche sous forme d'un Y connue sous le nom de lame médullaire interne. Chacun de ces compartiments du thalamus est subdivisé en différents sous-noyaux (voir figure 3.9) en fonction de leur localisation et de leurs afférences/efférences corticales, striatales et cérébelleuses [Bossy, 1990]. Nous décrirons dans ce qui suit ces différents sous-noyaux en détaillant leurs connexions corticales à partir de ce qui a été décrit dans le livre de [Rubin et al., 2007].

Les noyaux thalamiques situés dans la lame médullaire interne s'appellent les noyaux **intralaminaires**. Ils reçoivent des fibres afférentes ascendantes du tronc

cérébral, du cervelet et des noyaux gris centraux. Ils se projettent vers de larges régions du cortex cérébral et vers le striatum.

La partie antérieure du thalamus contient le **groupe nucléaire antérieur (ANG)** qui fait partie du système limbique. Il intervient dans les aspects émotionnels du comportement et de la mémoire. Il reçoit des fibres afférentes du corps mamillaire et se projette principalement sur le gyrus cingulaire.

La partie latérale ventrale du thalamus contient le complexe ventral postérieur, le noyau **ventral latéral (VL)** et le noyau **ventral antérieur (VA)**. Le complexe ventral postérieur constitue le principal relais des voies somesthésiques vers le cortex cérébral. Il est constitué de deux noyaux : le noyau **ventro-postéro-latéral (VPL)** qui reçoit des afférences sensitives du corps et le noyau **ventro-postéro-médial (VPM)** qui reçoit les afférences de la face. Le noyau ventral latéral est un noyau relais intervenant essentiellement dans la motricité. Ses afférences proviennent du cervelet, du globus pallidus, de la substance noire et du cortex moteur pré-central (aires 4 et 6 de Broadmann). Ses efférences gagnent le cortex moteur (aire 4 de Broadmann). Le noyau ventral antérieur intervient aussi dans la motricité. Il reçoit sa principale afférence du pallidum interne. Ses autres afférences émanent du cervelet, de la substance noire *pars reticulata*, du cortex prémoteur (aires 6 et 8 de Broadmann) et d'autres noyaux du thalamus. Ses efférences gagnent le cortex moteur précentral et le cortex préfrontal.

La partie latérale dorsale du thalamus contient le noyau **latéro-dorsal (LD)** et le noyau **latéral postérieur (LP)**. Le noyau latéro-dorsal se projette sur le cortex pariétal postérieur et le gyrus cingulaire. Le noyau latéral postérieur établit des connexions réciproques avec les aires associatives 5 et 7 de Broadmann.

La partie médiale du thalamus contient le noyau **médial dorsal (MD)** qui intervient dans le contrôle de l'humeur et des émotions. Il reçoit des afférences provenant de l'hypothalamus, de l'amygdale, d'autres noyaux thalamiques, du cortex olfactif et des noyaux gris centraux. Il se projette sur le cortex préfrontal.

La partie postérieure du thalamus contient le **Pulvinar (Pul)**, le corps **genouillé médian (MG)** et le corps **genouillé latéral (LG)**. Le Pulvinar intervient dans des mécanismes complexes de reconnaissance visuo-spatiale, de somatognosie et dans le langage. Il est constitué de trois centres nucléaires : médial, latéral et inférieur. Les noyaux inférieurs établissent des connexions réciproques avec le cortex occipital (aires 17, 18 et 19 de Broadmann). Ils reçoivent également des afférences en provenance du colliculus supérieur. Les noyaux latéraux reçoivent des afférences du cortex temporal associatif et se projettent sur ce dernier. Les noyaux médiaux établissent des connexions réciproques avec l'aire 8, la partie

latérale du cortex orbio-frontal et les aires 39 et 40. Le corps genouillé median fait partie du système auditif. Il reçoit des fibres du colliculus inférieur et se projette sur le cortex auditif primaire (aire 41 de Broadmann). Le corps genouillé latéral constitue un relais thalamique pour la vision. Il reçoit des fibres afférentes du tractus optique et se projette sur le cortex visuel primaire (aire 17 de Broadmann).

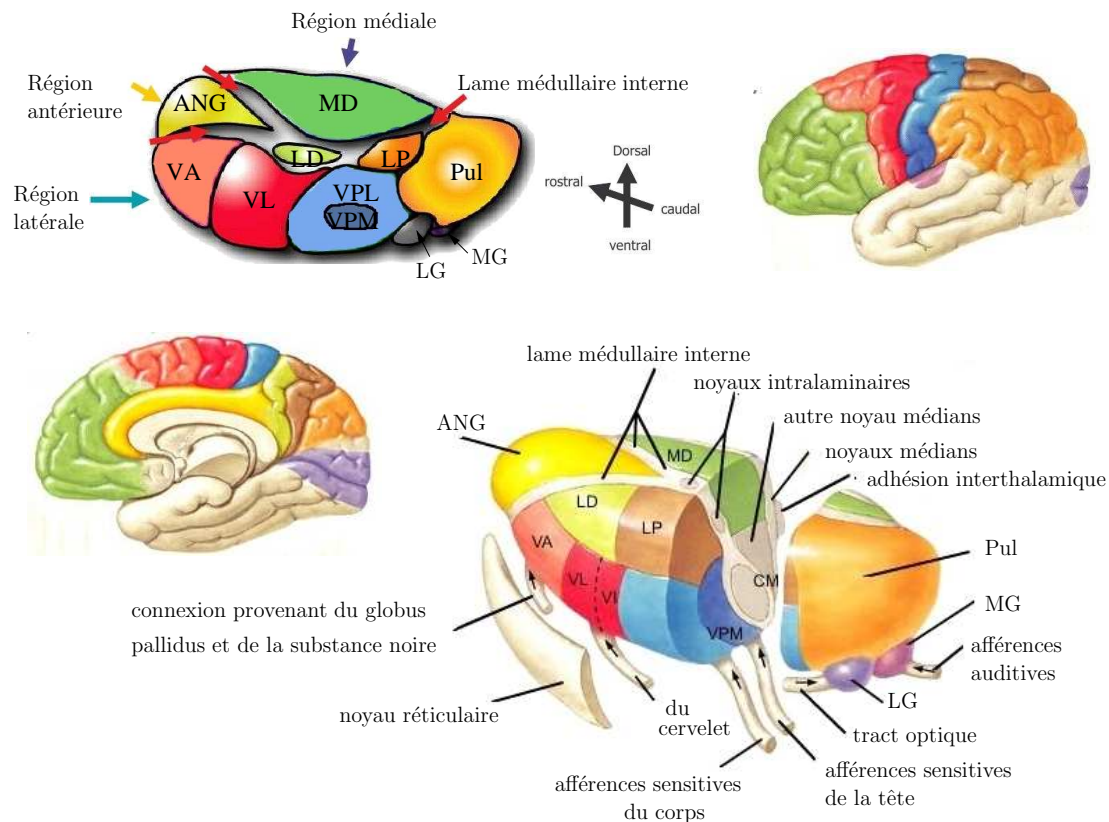


FIG. 3.9: Sous-noyaux du thalamus et leurs connexions corticales. Figure adaptée de [Hassboun, 2007b] et de [Rubin et al., 2007].

### 3.3.4 Connectivité anatomique des noyaux gris

Dans cette section, nous nous intéresserons aux connexions entre les noyaux gris et le cortex et aux connexions qu'établissent les noyaux gris entre eux. Ces connexions sont établies sous forme de boucles cortico-sous-cortico-corticales. Ces boucles qui interconnectent les noyaux gris se présentent sous forme d'un réseau de voies afférentes et efférentes, excitatrices ou inhibitrices. L'ensemble des connexions afférentes et efférentes des noyaux gris centraux est représentées dans la figure 3.10.

Il existe différents modèles pour décrire le fonctionnement de ces voies connectant les noyaux gris centraux : le modèle à deux circuits, le modèle à trois circuits et le modèle à cinq circuits. Nous décrirons dans ce qui suit le fonctionnement de chacun



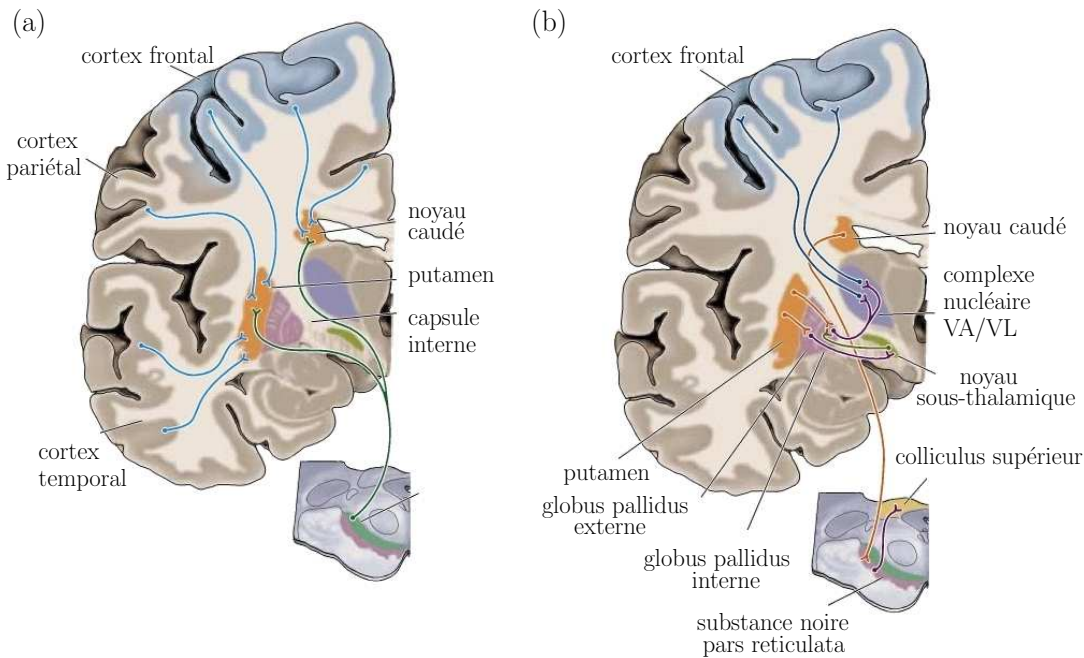


FIG. 3.10: Connexions des noyaux gris centraux. (a) connexions afférentes, (b) connexions efférentes. Figure adaptée de [Purves et al., 2005], chapitre 17.

de ces modèles.

**Modèle à deux circuits** Ce modèle proposé par [Albin et al., 1989] décrit les connexions des noyaux gris et du cortex comme étant composées de deux voies : une voie directe et une voie indirecte dont les effets sont opposés [DeLong, 1990; Albin et al., 1995] (voir figure 3.11.a).

- la voie dite **directe** est représentée par les projections directes, inhibitrices du striatum sur la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne. Par cette voie, le striatum inhibe l'activité spontanée, tonique et inhibitrice des structures de sortie des noyaux gris centraux (GPi et SNr). Les cellules thalamiques sont alors libérées de l'inhibition ; elles excitent les aires motrices supplémentaires et les aires prémotrices qui vont à leur tour exciter leurs projections vers le cortex moteur, le tronc cérébral et la moelle épinière.
- la voie dite **indirecte** est le circuit qui pars du striatum et qui va jusqu'au globus pallidus externe qui se projette ensuite vers le noyau sous-thalamique. Ce dernier se projette par la suite sur les voies de sorties (GPi et SNr). Dans la voie indirecte, les excitations corticostriatales entraînent une inhibition du globus pallidus externe qui entraîne une déshinibition du noyau sous-thalamique. Ceci a pour conséquence d'exciter les noyaux de sortie. Il en résulte une inhibition du thalamus qui va faire accroître l'excitation de l'aire motrice supplémentaire.

**Modèles à trois circuits** Deux modèles à trois circuits ont été élaborés en considérant le modèle à deux circuits et en tenant compte de l'existence d'une troisième voie : la voie dite **hyperdirecte** qui relie le cortex moteur au noyau sous-thalamique [Mink and Thach, 1993; Nambu et al., 2002] (voir figure 3.11.b). Cette voie est appelée hyperdirecte parce qu'elle est rapide et excitatrice, contrairement aux voies transtriatales directe et indirecte plus lentes.

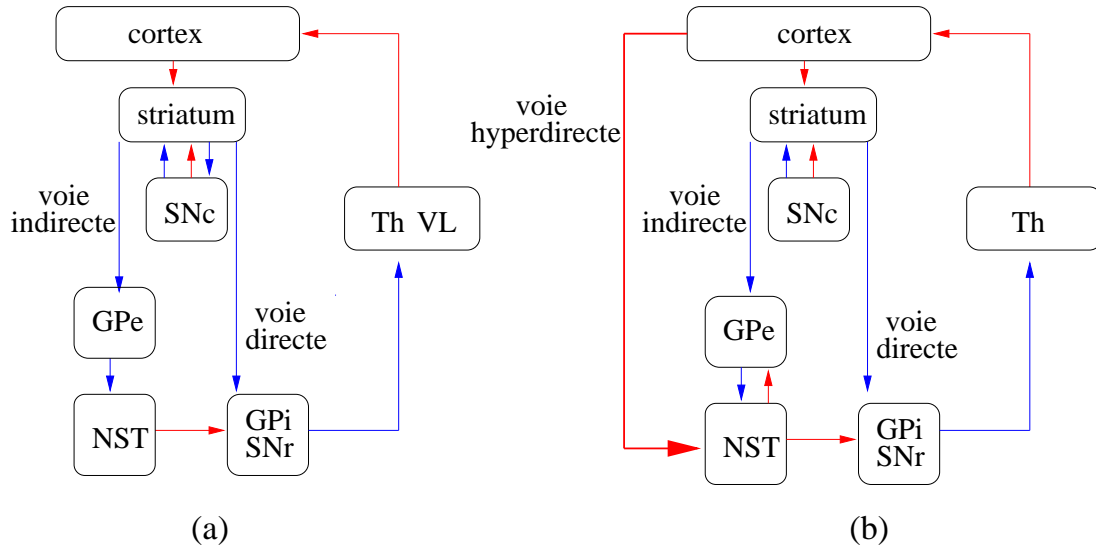


FIG. 3.11: Voies de connexions des noyaux gris centraux. (a) modèle à deux circuits, (b) modèle à trois circuits. Le rouge représente les connexions excitatrices et le bleu les connexions inhibitrices. SNc : substance noire pars compacta, SNr : substance noire pars reticulata, GPe : globus pallidus externe, GPI : globus pallidus interne, NST : noyau sous-thalamique, Th VL : noyau ventrolatéral du thalamus.

**Modèle à cinq circuits** Ce modèle proposé par [Alexander et al., 1986; DeLong and Wichmann, 2007] postule que la projection corticale du cortex frontal contient cinq circuits différents :

- un circuit moteur reliant les aires motrices corticales aux noyaux gris centraux.
- un circuit oculomoteur reliant le champs oculomoteur frontal et le champs oculomoteur supplémentaire aux noyaux gris centraux.
- deux circuits associatifs reliant les cortex dorso-latéral préfrontal et latéral orbitofrontal aux noyaux gris centraux.
- un circuit limbique reliant le cortex orbito-frontal et cingulaire antérieur aux noyaux gris centraux.

Ces circuits traversent les voies directes et indirectes des noyaux gris centraux sous forme de canaux parallèles qui restent séparés jusqu'à ce qu'ils se reprojettent sur les aires corticales frontales desquels ils étaient issus. Quatre parmi ces circuits sont représentés dans la figure 3.12.

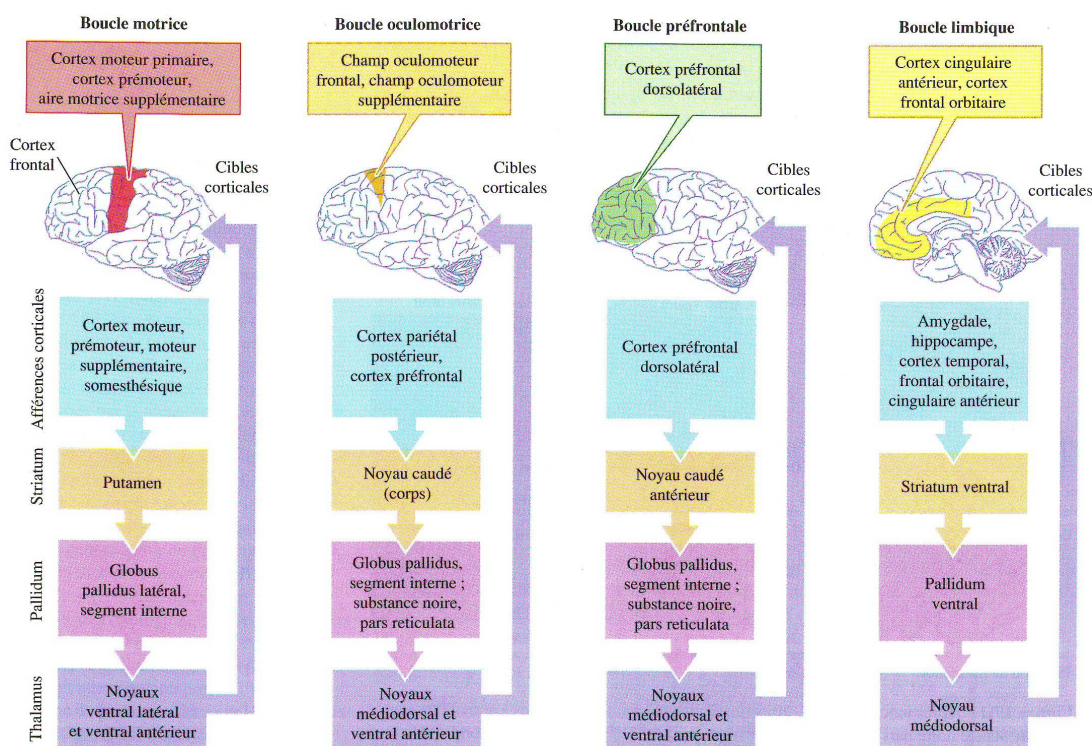


FIG. 3.12: Boucles motrice, oculomotrice, préfrontale et limbique des noyaux gris centraux. Figure extraite de [Purves et al., 2005], chapitre 17.

## 3.4 ORGANISATION DE LA SUBSTANCE BLANCHE

La substance blanche doit son nom à la couleur de la gaine de myéline qui entoure les axones des neurones. En effet la substance blanche désigne l'ensemble des axones, fibres de conduction de l'information. Ces fibres ont des diamètres différents, majoritairement inférieurs à  $1 \mu\text{m}$  mais pouvant aller jusqu'à  $25 \mu\text{m}$ .

La substance blanche se situe entre le cortex (substance grise périphérique) et les noyaux gris centraux (substance grise profonde). Elle se décompose en trois types de systèmes de fibres : les fibres d'association, les fibres commissurales et les fibres de projections. Nous présenterons dans ce qui suit brièvement les fibres d'association et les fibres commissurales et nous nous focaliserons plus en détail sur les fibres de projections qui nous intéressent particulièrement dans le cadre de cette thèse. Cette partie est basée sur ce qui a été décrit dans les travaux de thèse de [Perrin, 2006; Guevara, 2011] et du cours de [Hasboun, 2003].

### 3.4.1 Fibres d'association

Elles relient deux régions plus ou moins éloignées d'un même hémisphère du cortex cérébral. Elles sont de longueur variable. Les plus courtes sont appelées fibres en U. Elles relient les régions corticales adjacentes. Les plus longues relient les divers

lobes cérébraux. Elles forment des faisceaux visibles macroscopiquement (voir figure 3.13). Parmi les faisceaux les plus longs, on distingue :

- le **cingulum** qui est le faisceau d'association du lobe limbique. Il s'étend de la région septale, en arrière du gyrus subcallosus jusqu'au gyrus parahippocampique.
- le faisceau **longitudinal supérieur** ou faisceau arqué qui est situé au-dessus et en dehors du putamen, en dehors de la capsule interne. Il associe les lobes frontal, pariétal, occipital et temporal.
- faisceau **longitudinal inférieur** qui se situe dans la partie ventro-latérale du lobe temporal. Il réunit les lobes temporal et occipital.
- le faisceau **unciné** qui est situé entre la région orbitaire du lobe frontal et le pôle temporal.
- le faisceau **fronto-occipital supérieur** qui est situé au dessus et en dehors du noyau caudé. Il se trouve en dedans de la capsule interne et réunit le lobe frontal aux lobes temporal et occipital.
- le faisceau **fronto-occipital inférieur** qui est situé dans la partie ventrale de la capsule extrême entre les régions latérales et ventro-latérales du lobe frontal et le lobe occipital.
- le faisceau **occipital vertical** qui est situé dans la partie antérieure du lobe occipital et la partie postérieure des lobes pariétal et temporal. Il réunit les lobes temporal et pariétal.

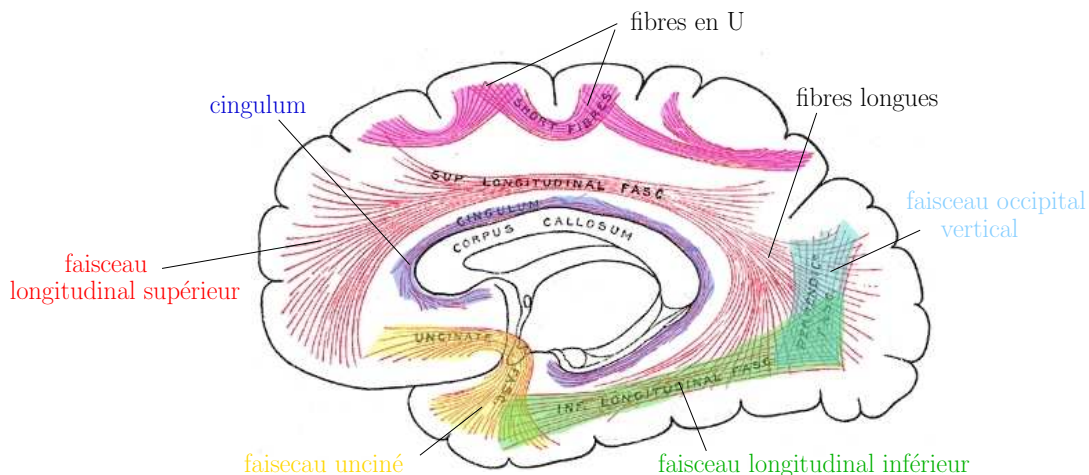


FIG. 3.13: *Fibres d'association et certains longs faisceaux qu'elles forment. Figure adaptée de [Gray, 1918].*

### 3.4.2 Fibres commissurales

Elles relient les deux hémisphères entre eux. Elles traversent soit le corps calleux soit les commissures antérieure et postérieure pour atteindre l'hémisphère controla-



téral.

**Corps calleux** Traversé par environ 300 millions de fibres, le corps calleux est la commissure la plus importante du cerveau. Il se décompose en 3 parties (voir figure 3.14) : le genou qui se termine par le bec (ou *rostrum*), le corps et le splénium.

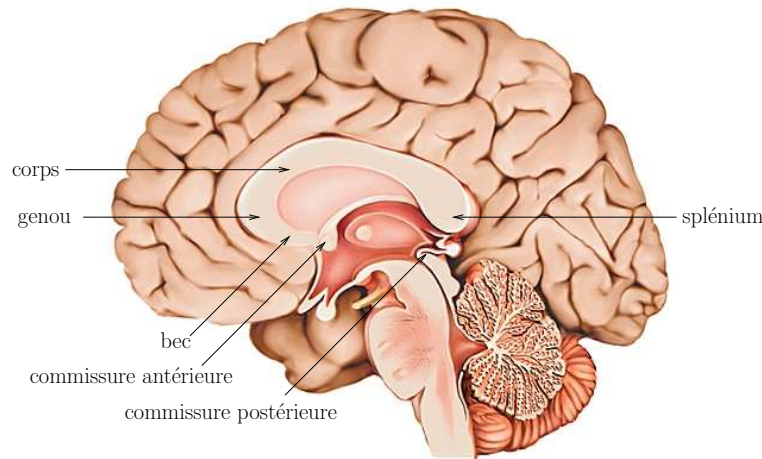


FIG. 3.14: *Fibres commissurales.* Figure adaptée de <http://www.larousse.fr/>

**Les commissures antérieure et postérieure** Elles sont plus petites que le corps calleux. La commissure antérieure croise transversalement la paroi antérieure du troisième ventricule. La commissure postérieure croise transversalement la paroi postérieure du troisième ventricule. Les commissures antérieure et postérieure sont souvent utilisées en imagerie par résonance magnétique (IRM) comme repère anatomique comme nous le verrons dans la section 5.3.1.

### 3.4.3 Fibres de projection

Elles relient le cortex cérébral aux autres régions cérébrales sous-corticales ou à la moelle épinière. Ce type de fibres nous intéresse particulièrement parce que c'est à travers des fibres de projection que les noyaux gris centraux et le thalamus établissent des connexions avec le cortex comme cela fut décrit dans les sous sections 3.3.2 et 3.3.3.

Les voies de projection les plus importantes sont les radiations optiques et auditives. Dans la partie inférieure du cerveau, les fibres de projection forment le faisceau pyramidal. Au niveau des noyaux gris centraux, ces fibres se concentrent formant ainsi des capsules : la capsule interne, la capsule externe et la capsule extrême (voir figure 3.15). La **capsule interne** passe entre les noyaux gris centraux. Elle est bordée d'un côté par le thalamus et le noyau caudé et de l'autre côté par le noyau lenticulaire. La **capsule externe** est située entre le noyau lenticulaire et le claustrum. La **capsule**

**extrême** est située entre le claustrum et le cortex. Au dessus des noyaux gris centraux, les fibres de projection se distribuent sous forme d'un éventail appelé **corona radiata** (voir figure 3.15).

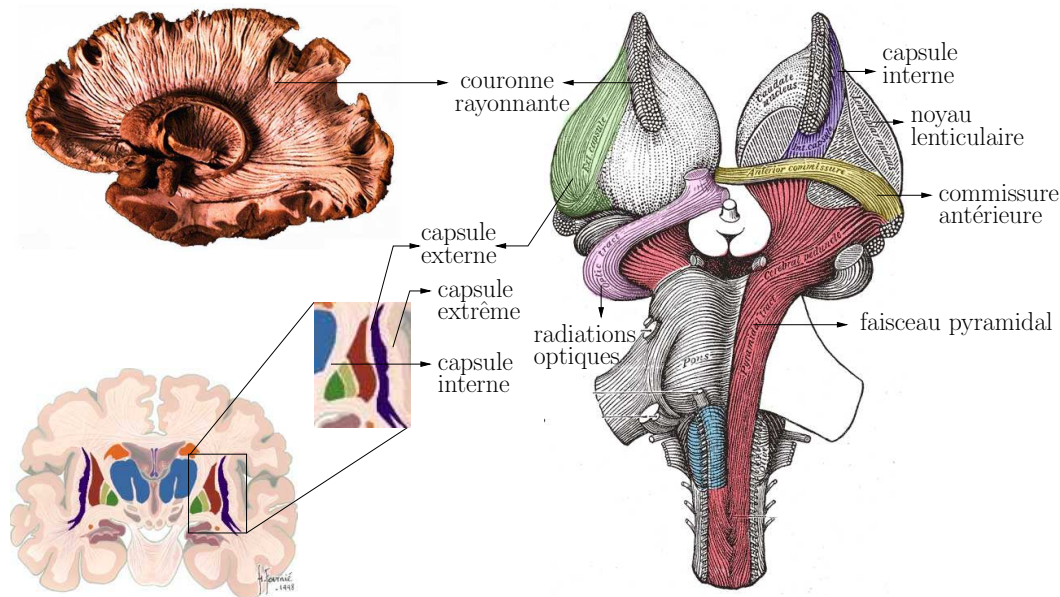


FIG. 3.15: *Fibres de projection. Figure adaptée de [Perrin, 2006], de ([www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat](http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat)) et de [Gray, 1918].*

## 3.5 CONCLUSION

Ce chapitre a permis d'introduire quelques notions concernant l'organisation des noyaux gris centraux, du cortex et des fibres de la substance blanche. Nous nous sommes particulièrement focalisés dans ce chapitre sur les noyaux gris centraux et avons présentés quelques modèles décrivant les connexions qu'ils établissent entre eux et avec le manteau cortical. Ces modèles ont été décrits grâce à des recherches effectuées sur des animaux, sur des études *post mortem* sur l'homme, ou grâce à des études cliniques de certaines pathologies. Nous nous sommes intéressés dans le cadre de cette thèse à l'étude de ces connexions *in vivo* grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Dans le chapitre qui suit, nous nous focaliserons sur quelques principes de l'IRM. Nous détaillerons en particulier quelques contrastes en IRM anatomiques et de diffusion que nous utiliserons dans le cadre de cette thèse.



# IMAGERIE CÉRÉBRALE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

## Contents

---

<b>4.1 Résonance magnétique nucléaire</b>	<b>60</b>
4.1.1 Vecteur d'aimantation macroscopique	61
4.1.2 Excitation par une onde radiofréquence	62
4.1.3 Phénomène de relaxation	63
<b>4.2 Signal en IRM</b>	<b>64</b>
4.2.1 Mesure du signal	64
4.2.2 Encodage du signal	65
4.2.3 Reconstruction de l'image	66
<b>4.3 IRM anatomique</b>	<b>67</b>
4.3.1 Contraste pondéré en $T_1$	67
4.3.2 Contraste pondéré en $T_2^*$	68
4.3.3 Contraste pondéré en $T_2$	69
<b>4.4 IRM de diffusion</b>	<b>70</b>
4.4.1 Phénomène de diffusion	70
4.4.2 Imagerie de diffusion	72
4.4.3 Modélisation locale du processus de diffusion	76
4.4.4 Techniques de suivi de fibres ou tractographie	83
<b>4.5 Conclusion</b>	<b>89</b>

---



## VUE D'ENSEMBLE

---

Depuis l'apparition de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les années 80, plusieurs progrès ont été fait dans l'étude du cerveau. Ce travail de thèse s'inscrit dans ce cadre. Il se base sur des données obtenues grâce à l'IRM du cerveau pour segmenter les noyaux gris et étudier leurs connexions. Les données que nous utilisons sont des données d'IRM anatomique et d'IRM pondérées en diffusion. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la description du phénomène de résonance magnétique nucléaire sur lequel est basé l'IRM. Nous expliquerons quelques notions sur l'acquisition des données en IRM et les types de contraste que l'IRM permet d'obtenir. Nous nous focaliserons dans un premier temps sur les contrastes issus de pondération en T1, en T2 et en T2\* puis nous présenterons le mécanisme de pondération des images en diffusion. Ce chapitre est inspiré de chapitres de thèse de [Poupon, 1999a,b; Perrin, 2006; Jbabdi, 2006; Descoteaux, 2008; Guevara, 2011], des livres de [Kastler et al., 2001],[Johassen-Berg and Behrens, 2009] et du site internet <http://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/>.

**Mots clés :** Résonance magnétique nucléaire (RMN), imagerie par résonance magnétique (IRM), T1, T2, T2\*, IRM de diffusion.

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. D'abord une description du phénomène de résonance magnétique nucléaire est faite dans la section 4.1. Ensuite les bases des différents contrastes d'IRM anatomique seront détaillés dans la section 4.3. Enfin le principe de l'IRM de diffusion sera décrit dans la section 4.4.

## 4.1 RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

---

L'imagerie par résonance magnétique est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire. Ce phénomène a été décrit par Bloch et Purcell en 1946, mais l'idée d'utiliser ce phénomène pour obtenir des images n'est apparue qu'en 1973 avec les travaux de Lauterbur et Mansfield.

Dans le phénomène de résonance magnétique nucléaire, un noyau atomique absorbe le rayonnement électromagnétique à une fréquence spécifique, caractéristique du noyau considéré, en présence d'un fort champ magnétique. Seuls les noyaux ayant un nombre impair de protons ou de neutrons ou des deux sont concernés par ce phénomène. La particularité de ces noyaux est qu'ils ont un moment magnétique nucléaire non nul. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la résonance magnétique du noyau d'atome d'hydrogène. C'est à partir de la résonance magnétique de ce noyau qu'ont été obtenues les données utilisées dans ce travail de thèse.

#### 4.1.1 Vecteur d'aimantation macroscopique

Le noyau de l'atome d'hydrogène est très abondant dans l'organisme puisqu'il est un des atomes composant la molécule d'eau présente dans 40% à 75% de l'organisme. Il contient un proton doté d'un **moment magnétique microscopique** appelé communément **spin** et noté  $\mu$ . A l'état de repos, les protons d'un échantillon tissulaire sont orientés de façon complètement aléatoire. La résultante magnétique macroscopique de ces spins est alors nulle :  $M = \sum \mu = 0$ .

Soumis à un champ magnétique statique extérieur  $B_0$ , les protons s'orientent dans l'axe du champ entraînant la naissance d'une **aimantation macroscopique** non nulle :  $M \neq 0$ . Les protons ne sont pas parfaitement alignés selon l'axe de  $B_0$  mais tournent individuellement en décrivant un cône autour de cet axe. Ce mouvement appelé **précession** s'effectue à une pulsation  $\omega_0$  proportionnelle à l'intensité du champ magnétique définie par la **relation de Larmor** :  $\omega_0 = \gamma B_0$ , où  $\gamma$  désigne le rapport gyromagnétique.

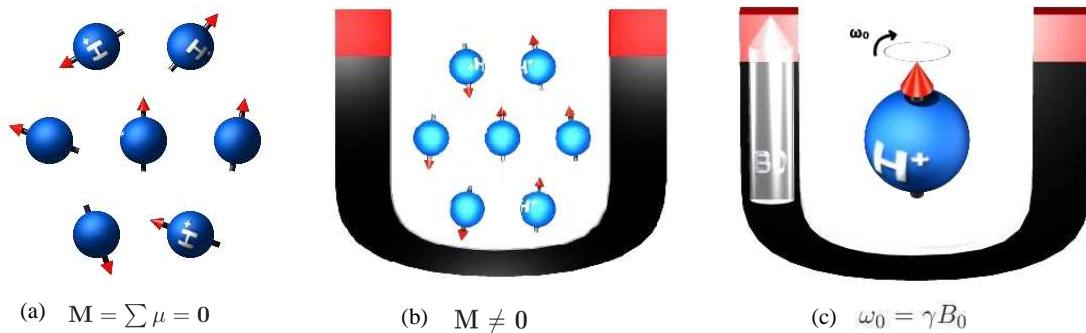


FIG. 4.1: Effet du champ magnétique sur les protons. (a) Moment magnétique macroscopique de protons à l'état de repos. (b) Moment magnétique macroscopique de protons soumis à un champ magnétique. (c) Mouvement de précession de chaque proton de pulsation  $\omega_0$ . Figure adaptée de <http://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/>.

Contrairement aux aimants qui s'alignent parfaitement dans un champ magnétique externe suivant les règles de mécanique classique (de Newton), les protons ont un comportement différent puisqu'ils obéissent aussi aux postulats de la mécanique quantique. Ils se distribuent en deux populations. Certains s'orientent dans le sens de  $B_0$  (parallèles) et d'autres s'orientent dans le sens contraire (antiparallèles).

Nous nous contenterons dans ce chapitre de décrire le phénomène du point de vue de la mécanique classique et nous ne rentrerons pas dans des considérations quantiques. Les protons se répartissent d'une manière à peu près égale dans le sens parallèle et antiparallèle avec légèrement plus de protons dans le sens parallèle. Cette différence de répartition est infime. Elle est de l'ordre de 2 par million pour la température corporelle et un champ magnétique de 0.5 Tesla. Malgré leur très petit nombre, ce sont ces protons en surnombre dans la direction parallèle qui créent un vecteur d'aiman-

tation  $M$  à l'origine du signal de résonance magnétique nucléaire.

#### 4.1.2 Excitation par une onde radiofréquence

Considérons une population de protons soumis à un champ magnétique extérieur  $B_0$  en précession à une pulsation  $\omega_0$  et ayant un moment magnétique macroscopique  $M$  à l'équilibre. Si on applique à cette population un champ électromagnétique  $B_1$  (perpendiculaire à  $B_0$ ) tournant à la fréquence  $\omega_0$ , l'état d'équilibre sera rompu et on observera une bascule du moment magnétique nucléaire macroscopique. Le vecteur  $M$  continue de tourner autour de  $B_0$  à la pulsation  $\omega_0$ , mais, à ce mouvement de précession s'ajoute un autre mouvement de précession autour de  $B_1$  à la pulsation  $\omega_1 = \gamma B_1$  comme le montre la figure 4.2.(a). C'est le phénomène de **résonance magnétique** qui correspond à un transfert d'énergie entre deux systèmes ayant la même fréquence. La fréquence de Larmor étant située dans le domaine de fréquence des ondes radiophoniques, le champ  $B_1$  est alors appelé **onde de radiofréquence (RF)**. On parle d'**impulsion RF** ou **excitation**.

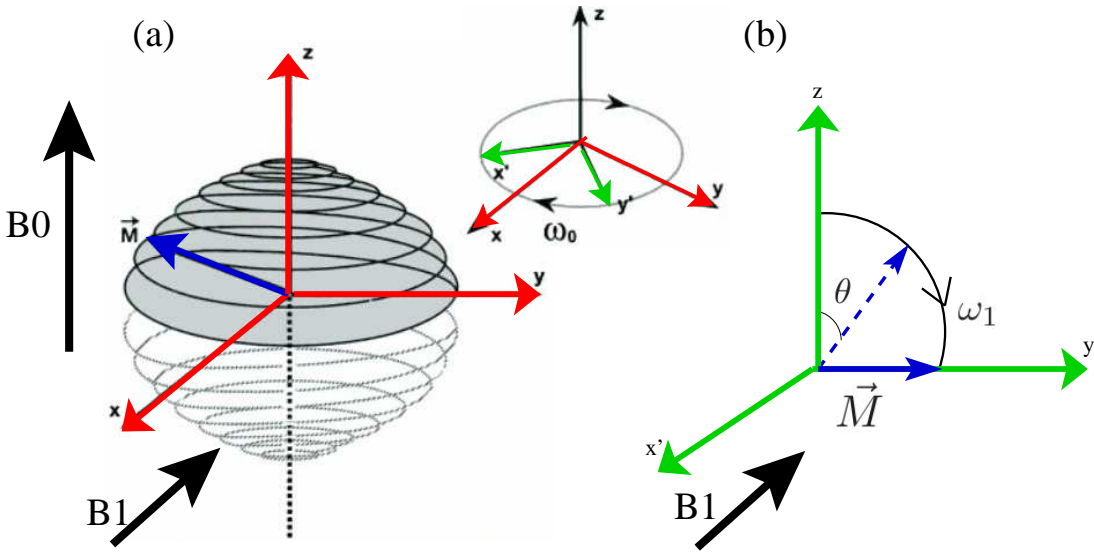


FIG. 4.2: *Excitation par une onde RF. (a) Mouvement de double précession autour de  $B_0$  et de  $B_1$ . (b) Mouvement de bascule d'angle  $\theta$  dans le référentiel tournant. Figure adaptée de [Kastler et al., 2001].*

Soit  $B_0 = B_0 \text{oz}$ ,  $B_1 = B_1 \text{ox}$  et  $x'oy'$  le référentiel tournant autour de  $B_0$ . Dans ce référentiel tournant, le mouvement de l'aimantation  $M$  correspond à une rotation d'angle  $\theta$  autour de l'axe  $ox'$ , encore appelé nutation, comme le montre la figure 4.2(b). Cet angle dépend de l'intensité et de la durée pendant laquelle est appliquée l'onde RF. En pratique, le champ magnétique  $B_1$  ou onde RF n'est appliqué que pendant de très courtes durées de quelques millisecondes (ms) de telle sorte que  $M$  soit basculé d'un angle  $\theta$  souvent égal à  $90^\circ$  ou à  $180^\circ$ .

Une impulsion de  $90^\circ$  bascule  $\vec{M}$  dans le plan xoy et une impulsion de  $180^\circ$  inverse le vecteur d'aimantation  $\vec{M}$ oz.

#### 4.1.3 Phénomène de relaxation

A la fin de l'excitation, il y a un retour à l'équilibre de l'aimantation. C'est le phénomène de **relaxation**. Il consiste en une repousse de la composante longitudinale de l'aimantation conjointement à une diminution puis annulation de la composante transversale de l'aimantation.

Considérons le cas d'une impulsion de  $90^\circ$ . Durant l'excitation, l'aimantation macroscopique, se situe dans le plan xoy :  $\vec{M} = M_x\vec{o}x + M_y\vec{o}y$ . A la fin de l'excitation, la composante longitudinale repousse et l'aimantation s'exprime alors sous la forme :  $\vec{M} = M_x\vec{o}x + M_y\vec{o}y + M_z\vec{o}z$ . Notons  $\vec{M}_T = M_x\vec{o}x + M_y\vec{o}y$  la composante transversale de l'aimantation et  $\vec{M}_z = M_z\vec{o}z$  la composante longitudinale de l'aimantation.  $M_z$

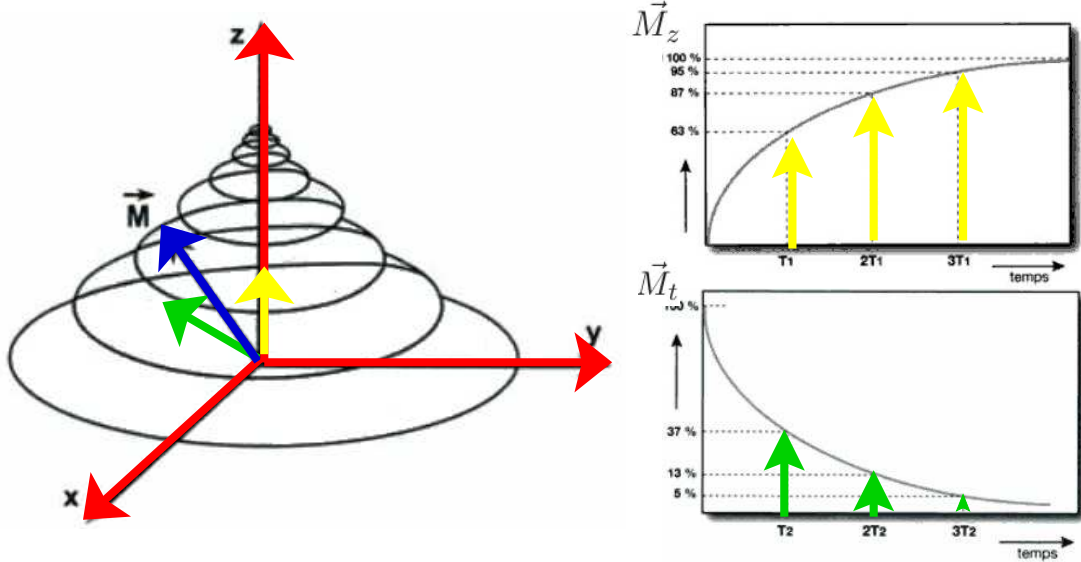


FIG. 4.3: Croissance de l'aimantation longitudinale selon  $T_1$  et décroissance de l'aimantation transversale selon  $T_2$ . Figure adaptée de [Kastler et al., 2001].

croît de manière exponentielle selon une constante  $T_1$  et  $\vec{M}_T$  décroît d'une manière exponentielle suivant une constante de temps  $T_2$  :

$$\vec{M}_z(t) = \vec{M}_z(0)(1 - \exp(-t/T_1)) \text{ et } \vec{M}_T(t) = \vec{M}_T(0)\exp(-t/T_2) \quad (4.1)$$

$T_1$  correspond au temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale retourne à 63% de sa valeur finale et  $T_2$  correspond au temps nécessaire pour que l'aimantation transversale revienne à 37% de sa valeur initiale comme le montre la figure 4.3.

Ces deux constantes dépendent des tissus et de l'intensité du champ magnétique  $B_0$ . L'ordre de grandeur pour le temps de relaxation  $T_1$  des tissus biologiques est de 500ms à 1000ms pour un champ magnétique de 1,5T. L'ordre de grandeur pour

le temps de relaxation  $T_2$  des tissus biologiques varie entre  $50ms$  et  $100ms$  pour un champ magnétique de  $1,5T$ , soit un ordre de grandeur inférieur que le temps  $T_1$ .

## 4.2 SIGNAL EN IRM

Le signal mesuré en IRM provient du vecteur d'aimantation macroscopique des protons des molécules d'hydrogène présentes dans le corps humain. Nous présenterons dans cette section comment est mesuré le signal en IRM. Ensuite, nous expliquerons brièvement comment il est encodé et comment est reconstruite l'image.

### 4.2.1 Mesure du signal

Lors de la phase de relaxation,  $M$  suit un mouvement de rotation autour de  $B_0$ . Sa composante transversale  $M_T$  décroît et sa composante longitudinale  $M_z$  croît en même temps. Le mouvement de  $M_T$  suit la forme d'une spirale comme le montre la figure 4.3. Cette rotation de  $M_T$  dans le plan  $xoy$  induit un champ magnétique ou onde radiofréquence. Si on dépose une bobine perpendiculaire à ce champ magnétique en rotation, il y a induction d'un champ électrique mesurable que l'on peut représenter sous la forme d'une sinusoïde amortie. Ce signal est appelé

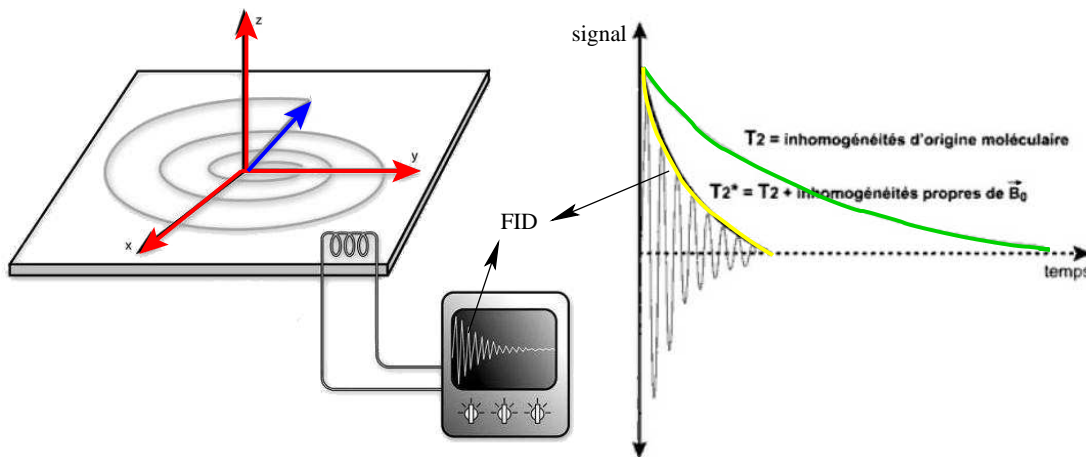


FIG. 4.4: Signal de précession libre et sa décroissance en  $T_2^*$ . Figure adaptée de [Kastler et al., 2001].

**signal de précession libre** ou FID (Free Induction Decay). La sinusoïde observée est amortie par une exponentielle de constante de temps  $T_2$ , durée au bout de laquelle l'aimantation transversale revient à 37% de sa valeur initiale comme nous l'avons vu précédemment.

La décroissance en  $T_2$  est due à une hétérogénéité du champ magnétique vue par les spins à l'échelle microscopique. Or, à cette hétérogénéité moléculaire se rajoute une hétérogénéité du champ  $B_0$  à l'échelle macroscopique. Cette hétérogénéité du champ entraîne une décroissance plus rapide de l'aimantation transversale selon

une constante appelée  $T_2^*$  comme le montre la figure 4.4. Le temps  $T_2^*$  est toujours plus court que le temps  $T_2$ .

### 4.2.2 Encodage du signal

Pour pouvoir obtenir des images de résonance magnétique nucléaire, il faut localiser le signal RMN dans l'espace. En pratique, cette localisation est assurée grâce à 3 types de gradients de champ magnétique : un gradient de sélection de coupe, un gradient d'encodage en phase et un gradient d'encodage de fréquence.

- **Le gradient de sélection de coupe** sert à sélectionner la coupe que l'on souhaite imager. Cette sélection utilise le fait que les seuls spins dont le moment magnétique macroscopique est basculé dans le plan xoy sont ceux qui précessent à la même pulsation  $\omega_1$  que l'onde RF. Si on ajoute un gradient de champ magnétique linéaire  $G_z$  au champ magnétique  $B_0$ , les protons tourneront à une vitesse angulaire dépendante de leur position en  $z$  :  $\omega(z) = \omega_0 + \gamma B(z)$ . Pour sélectionner à chaque fois une coupe différente, il suffit de changer la fréquence de l'onde RF.
- **Le gradient d'encodage de phase** sert à créer un déphasage des spins. L'application d'un gradient  $G_\phi$  selon l'axe oy modifie la fréquence de rotation des spins. Cette dernière s'exprime alors sous la forme :  $\omega(y, z) = \omega(z) + \gamma G_\phi(y - y_0)$ . Lorsque l'application de  $G_\phi$  est interrompue, les spins précessent de nouveau à la vitesse  $\omega(z)$  mais avec une phase qui dépend de position en l'axe y.
- **Le gradient d'encodage en fréquence** sert à créer une différence de vitesse de rotation des spins. L'application d'un gradient de champ magnétique  $G_\omega$  selon l'axe des x modifie la vitesse de rotation des spins. Cette vitesse s'exprime alors sous la forme  $\omega(x, y, z) = \gamma\omega(y, z) + \gamma G_\omega(x - x_0)$ . Si on veut maintenir cette différence de vitesse de rotation, il faut appliquer ce gradient pendant l'acquisition du signal car à l'arrêt de ce gradient les spins reprennent la même vitesse angulaire  $\omega(y, z)$ .

Nous avons décrit ici uniquement le mécanisme d'encodage spatial en deux dimensions, mais il est possible de le réaliser en 3D en substituant à la sélection de coupe un gradient d'encodage en partition et en remplaçant l'opérateur de Fourier 2D par un opérateur de Fourier 3D à la reconstruction. La figure 4.5 représente le diagramme de la séquence dite d'écho de spin. Ce diagramme montre l'enchaînement des ondes RF ainsi que les différents gradients d'encodage du signal. Le temps de répétition  $T_R$  désigne le temps entre deux impulsions RF de  $90^\circ$  et le temps d'écho  $T_E$  désigne le temps entre l'impulsion de  $90^\circ$  et la mesure du signal. Dans le cas de la séquence d'écho de spin, pour un temps  $t$  donné  $> T_R$ , le signal s'exprime sous la



forme :

$$\mathbf{M}_T(t) = \mathbf{M}_T(T_R) \exp(-t/T_2) = \mathbf{M}_z(0)(1 - \exp(-T_R/T_1)) \exp(-t/T_2) \quad (4.2)$$

Nous verrons dans la section 4.3 comment la modification du  $T_R$  et du  $T_E$  permet de modifier le type de contraste de l'image. En effet un contraste en IRM correspond à la traduction des signaux RMN en niveaux de gris. Dans le cas de l'IRM anatomique, le contraste traduit la différence de temps de relaxation entre des tissus différents. Selon la manière avec laquelle les données sont acquises, une différence de relaxation de type  $T_1$  ou  $T_2$  sera mise en évidence.

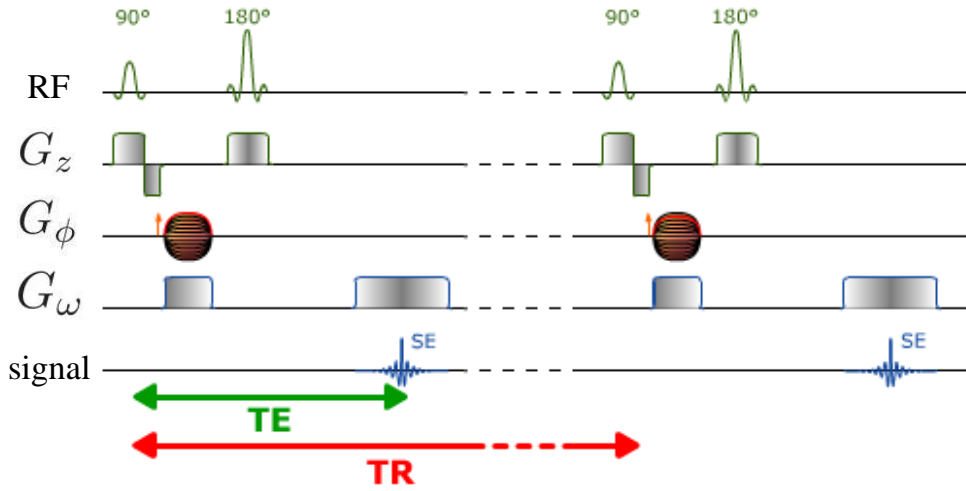


FIG. 4.5: Séquence de l'écho de spin. Figure adaptée de <http://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/>.

### 4.2.3 Reconstruction de l'image

Le signal recherché en IRM correspond à l'amplitude de l'aimantation transversale  $\mathbf{M}_T$  en chaque point  $(x, y, z)$  de l'espace. Or si l'on mesurait directement le signal sans l'encoder, on obtiendrait un mélange de toutes les aimantations transversales correspondant à chaque point de l'espace. L'encodage du signal présenté en sous section 4.2.2 a permis de donner une phase et une fréquence différente à chaque point du plan xoy. Cet encodage résulte en une relation de Fourier directe entre l'aimantation mesurée et le signal recherché :

$$S_z(k_x(t), k_y(t)) = \int_x \int_y \mathbf{M}_T(t) \exp(-j(k_x(t)x + k_y(t)y)) dx dy \quad (4.3)$$

où  $k_x(t) = \gamma \int_0^t G_\omega(u) du$  et  $k_y(t) = \gamma \int_0^t G_\phi(u) du$  définissent l'espace  $\mathbf{k}$  ou plan de Fourier dans lequel l'image sera acquise.

## 4.3 IRM ANATOMIQUE

L'IRM anatomique permet d'avoir une vue statique du volume cérébral ou de certaines coupes du cerveau. Elle constitue la base de toutes les études morphologiques. Plusieurs contrastes statiques peuvent être obtenus grâce à l'IRM : pondération en  $T_1$ , pondération en  $T_2$ , pondération en  $T_2^*$  et pondération en densité de protons. Chacun de ces contrastes fournit des informations différentes des autres et permet de mettre en valeur certaines structures que d'autres contrastes ne permettent pas de mettre en valeur comme le montre la figure 4.6. Nous ne rentrerons pas dans

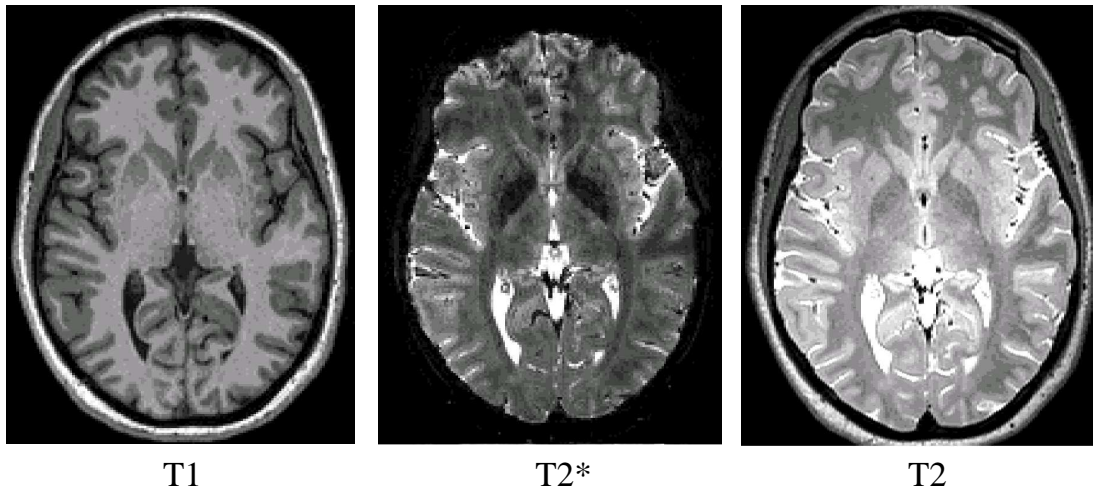


FIG. 4.6: Contrastes anatomiques  $T_1$ ,  $T_2^*$  et  $T_2$  en IRM.

tous les détails d'acquisition de ces contrastes et de l'encodage du signal. Nous nous contenterons de donner une brève description du signal mesuré en IRM. Puis nous expliquerons brièvement le principe qui permet d'obtenir chacun des contrastes  $T_1$ ,  $T_2$  et  $T_2^*$ .

### 4.3.1 Contraste pondéré en $T_1$

Le contraste pondéré en  $T_1$  reflète la différence de temps de relaxation  $T_1$  entre les différents tissus. Le temps de relaxation  $T_1$  est plus long dans les liquides que dans les solides et est court dans les tissus graisseux.

Considérons deux tissus A et B tels que le temps  $T_1$  du tissu A soit plus long que le temps  $T_1$  du tissu B. Lorsqu'on applique une onde RF de  $90^\circ$ , on observe une bascule de l'aimantation globale dans le plan xoy. A la fin de l'excitation, si on attend pendant un temps bien supérieur à  $T_1$ , les amplitudes des aimantations longitudinales de A et de B tendent vers la même valeur. Si l'on applique après une autre onde RF et on mesure tout de suite après le signal, le signal des deux tissus sera identique puisque leurs composantes transversales sont identiques. En revanche, si l'on laisse peu de temps à l'aimantation de repousser par rapport à  $T_1$ , l'aimantation longitudinale de B



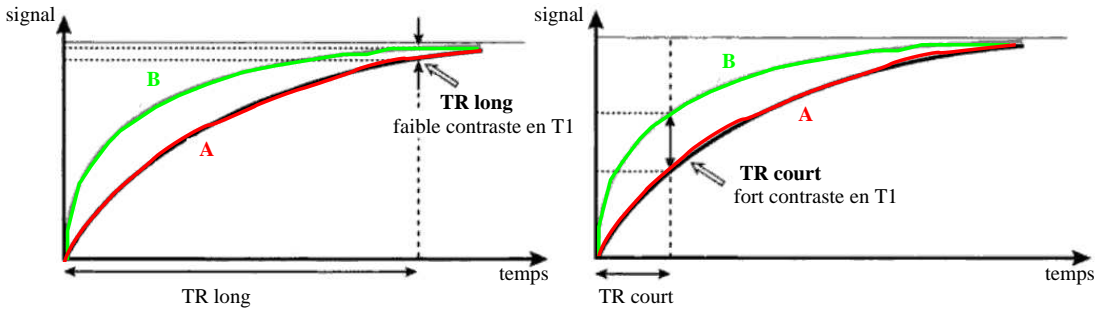


FIG. 4.7: Pondération en  $T_1$ . Figure adaptée de [Kastler et al., 2001].

sera plus grande que l'aimantation longitudinale de A. Si l'on applique une onde RF et qu'on mesure le signal, le signal de B sera plus grand que le signal de A puisque la composante transversale de B sera plus grande que la composante transversale de A comme le montre la figure 4.7. Le contraste obtenu entre les deux tissus est dit pondéré en  $T_1$ , car la différence de signal est due majoritairement à la différence d'aimantation longitudinale, mais aussi à la différence de relaxation de l'aimantation transversale entre les tissus A et B, qui dépend du  $T_2$ .

En résumé, pour avoir une image pondérée en  $T_1$ , il faut appliquer un temps de répétition  $T_R$  beaucoup plus court que le  $T_1$  et un temps d'écho  $T_E$  court.

### 4.3.2 Contraste pondéré en $T_2^*$

Considérons de nouveau les tissus A et B. A possède un temps de relaxation  $T_2$  plus long que celui de B. Si l'on applique aux deux tissus une onde RF de  $90^\circ$  puis on

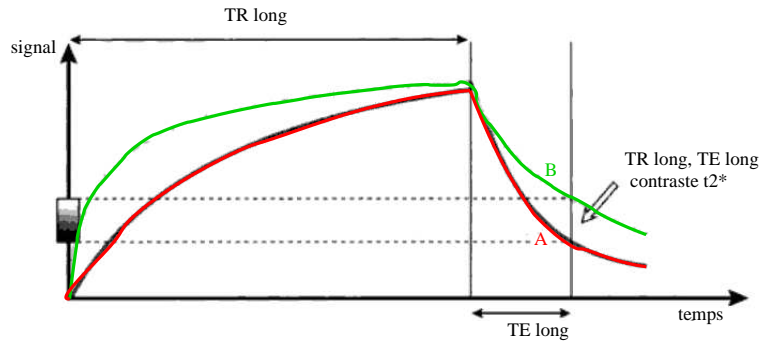


FIG. 4.8: Pondération en  $T_2^*$ . Figure adaptée de [Kastler et al., 2001].

mesure le signal au bout d'un temps  $T_E$  long, les aimantations transversales des deux tissus seront différentes parce qu'elles décroissent avec des constantes de temps  $T_2$  différentes. Le signal des deux tissus sera donc différent. A cause des hétérogénéités du champ, les deux signaux vont en réalité décroître non pas avec des constantes de temps  $T_2$  mais avec des constantes  $T_2^*$ . Si on répète cette même impulsion RF

après un temps de répétition  $T_R$  très grand par rapport aux  $T_1$  des tissus A et B, les aimantations longitudinales auront retrouvé leur valeur maximale avant la bascule. Si on mesure le signal comme dans le cas de la première impulsion, la différence entre les signaux des deux tissus proviendra essentiellement de la différence de leur relaxivité  $T_2^*$  comme le montre la figure 4.8. Ce contraste est appelé pondération en  $T_2^*$ .

En résumé pour avoir une image pondérée en  $T_2^*$ , il faut appliquer un temps de répétition  $T_R$  beaucoup plus long que le  $T_1$  et un temps d'écho  $T_E$  long. La séquence d'écho de gradient permet d'obtenir ce type de contraste.

### 4.3.3 Contraste pondéré en T2

Le principe d'acquisition du contraste pondéré en  $T_2$  ressemble au principe d'acquisition du contraste pondéré en  $T_2^*$ . La différence entre les deux vient du fait que le contraste pondéré en  $T_2$  s'affranchit des hétérogénéités du champ magnétique. Ceci est assuré grâce à l'application d'une impulsion RF de  $180^\circ$  après l'impulsion RF de  $90^\circ$ .

Après l'impulsion de  $90^\circ$ , les protons perdent leur cohérence de phase ce qui se traduit par une diminution rapide de l'aimantation transversale. Si l'on applique une impulsion de relaxation à  $180^\circ$  au bout d'un temps  $T_E/2$  après l'application de de l'impulsion de  $90^\circ$ , les protons qui précédaient les derniers précèdent les premiers et inversement ce qui rétablit la cohérence de phase ou rephasage au temps  $T_E$ . Cependant, le vecteur d'aimantation transversale ne récupère pas le maximum de sa valeur après le rephasage. Ceci est dû au fait que l'impulsion de  $180^\circ$  permet de neutraliser les hétérogénéités constantes de champ mais ne neutralise pas les hétérogénéités d'origine moléculaire : l'atténuation du signal correspond donc aux propriétés  $T_2$  du tissu. Si on utilise une séquence contenant une impulsion RF de

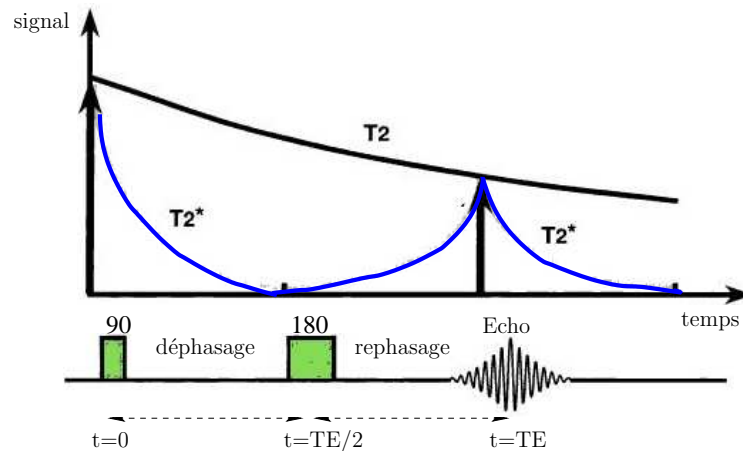


FIG. 4.9: Pondération en  $T_2$ . Figure adaptée de [Kastler et al., 2001].

180° par exemple la séquence d'écho de spin et qu'on applique un  $T_R$  plus long que le  $T_1$  et un temps d'écho  $T_E$  long, on obtient un contraste pondéré en  $T_2$  comme le montre la figure 4.9.

L'IRM anatomique permet donc d'imager le cerveau avec des contrastes différents permettant de visualiser des caractéristiques différentes et complémentaires des tissus.

## 4.4 IRM DE DIFFUSION

L'imagerie par résonance magnétique conventionnelle repose sur l'hypothèse d'immobilité des spins. Or cette hypothèse est fautive car l'eau présente dans les tissus est en constante agitation sous l'effet de chocs thermiques, ce qui a conduit les physiciens à chercher le moyen de s'affranchir de cet effet qui dégradait notablement la qualité des images, car lors de son mouvement, un spin voyant son encodage spatial modifié, ce qui conduisait à une incohérence au moment de la reconstruction de l'image reposant sur l'hypothèse de spin immobiles, et se traduisant par une chute inexplicable du signal. Ce défaut fut mis à profit par Stejskal et Tanner [Stejskal and Tanner, 1965] qui l'étudièrent et démontrèrent que l'atténuation pourrait être reliée directement au coefficient de diffusion caractéristique du libre parcours moyen des molécules d'eau dans le tissu cérébral. Or la géométrie membranaire du parenchyme cérébral est telle qu'elle restreint et entrave considérablement le mouvement des molécules d'eau, offrant donc à travers la mesure en IRM de ce processus de diffusion un moyen unique d'en caractériser la structure qui se reflète dans l'anisotropie du processus de diffusion cérébrale.

### 4.4.1 Phénomène de diffusion

#### Diffusion dans un milieu isotrope

Placées dans un milieu isotrope, les molécules d'eau ont un mouvement aléatoire et désordonné appelé mouvement **brownien** [Brown, 1828]. Ce mouvement de marches aléatoires dépend des multiples chocs que subissent ces molécules entre elles et avec les parois éventuelles du milieu comme l'illustre la figure 4.10. Ce processus de diffusion a été décrit par Fick en 1855 par une loi (la première loi de Fick) qui relie le gradient de concentration de la substance qui diffuse à un flux de diffusion par un coefficient de proportionnalité  $D$  appelé **coefficient de diffusion**. [Fick, 1855] :

$$\mathbf{j} = -D \nabla C. \quad (4.4)$$

Einstein en 1905 a décrit le phénomène de diffusion dans un milieu isotrope selon un formalisme probabiliste en montrant que dans un tel milieu isotrope, les déplacements tridimensionnels des particules durant un temps de diffusion  $\tau$  suivent une

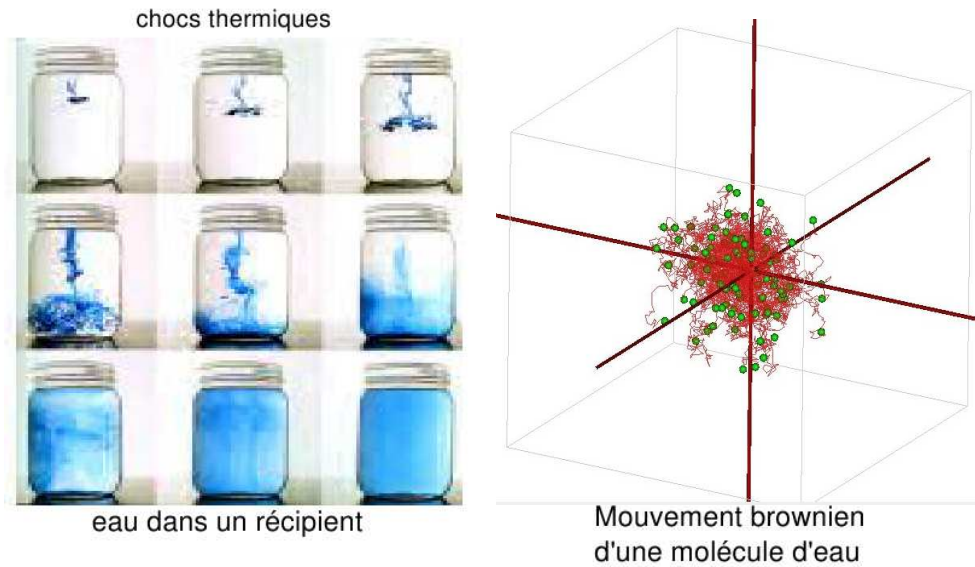


FIG. 4.10: *Mouvement brownien des molécules d'eau dans un milieu isotrope. Figure de [Poupon, 2010].*

loi Gaussienne. Il a relié leur coefficient de diffusion  $D$  à la distance quadratique moyenne parcourue selon l'équation suivante [Einstein et al., 1956] :

$$D = \frac{1}{6\tau} \langle \mathbf{R}^T \mathbf{R} \rangle \quad (4.5)$$

où  $\mathbf{R}$  représente le déplacement d'une molécule d'eau.

### Diffusion dans le tissu cérébral

Le mouvement des molécules d'eau dans le cerveau est très compliqué à décrire car modifié par de nombreux facteurs d'ordre structurel mais probablement également métabolique. Tout d'abord, un phénomène de restriction s'opère à l'intérieur des cellules qui se traduit par une réduction du coefficient de diffusion inversement proportionnelle au carré de la taille des cellules. Ce processus de restriction est très anisotrope en fonction de la direction de l'espace en particulier dans les axones entourés d'une épaisse gaine de myéline réduisant leurs diamètres. A ce processus de diffusion restreinte dans le compartiment intracellulaire s'ajoute un second processus d'entravement du mouvement des molécules dans le compartiment intracellulaire où les molécules doivent contourner les obstacles que représentent les parois des membranes des cellules (figure 4.11). Le coefficient de diffusion est alors diminué d'un facteur proportionnel au carré de la tortuosité du milieu, paramètre reflétant la complexité de la géométrie du compartiment extracellulaire.

A ces deux processus, s'ajoute également les effets liés à la perméabilité membranaire qui engendre des échanges possibles entre les 2 compartiments. Alors qu'une perméabilité nulle permet de simplifier les équations du propagateur de diffusion en

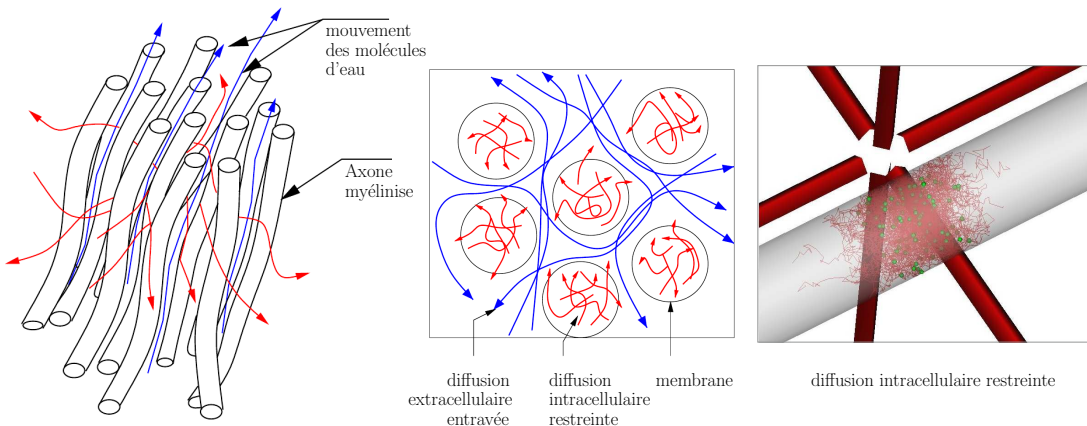


FIG. 4.11: Diffusion dans le tissu cérébral. Figure adaptée de [Poupon, 1999a, 2010].

le réduisant à une simple combinaison linéaire des contributions de chaque compartiment, l'existence d'une perméabilité membranaire supprime cette simplification. Dans tous les cas, le coefficient de diffusion mesuré reste clairement inférieur au coefficient de diffusion libre de l'eau, et c'est pourquoi l'on parle de coefficient de diffusion apparent communément noté ADC [Le Bihan et al., 1986]. Dans le parenchyme cérébral, ce coefficient s'élève en moyenne à  $0.7 \times 10^{-9} m^2/s$  à une température de  $37^\circ c$ .

L'IRM de diffusion du cerveau se base sur le fait que le mouvement des molécules d'eau dans le tissu cérébral dépend de la structure de ce dernier. Le fait de s'intéresser au mouvement des molécules d'eau dans une direction donnée renseigne donc sur la géométrie du tissu cérébral et permet en particulier de détecter les axones alignés selon cette direction.

## 4.4.2 Imagerie de diffusion

### Séquence de diffusion

Plusieurs séquences permettent d'obtenir des images dites pondérées en diffusion. La première séquence qui a été utilisée pour avoir ce type d'images a été introduite par Stejskal et Tanner en 1965 [Stejskal and Tanner, 1965]. Pour mesurer la diffusion dans une direction  $\mathbf{o}$  donnée de l'espace, cette séquence, appelée PGSE (pour Pulse Gradient Spin Echo en anglais), utilise deux gradients  $\mathbf{g}_o(t)$  dans la direction  $\mathbf{o}$  de durée  $\delta$  pour contrôler le poids de la diffusion. Les gradients sont placés de part et d'autre de l'impulsion de refocalisation à  $180^\circ$  comme le montre la figure 4.12. Ces gradients sont généralement trapezoidaux et d'amplitude très supérieure à celle des hétérogénéités du champ  $B_0$  ce qui rend ces dernières négligeables. Une impulsion de  $90^\circ$  est d'abord appliquée pour basculer l'aimantation macroscopique des spins dans le plan transversal. La première impulsion de gradient de diffu-

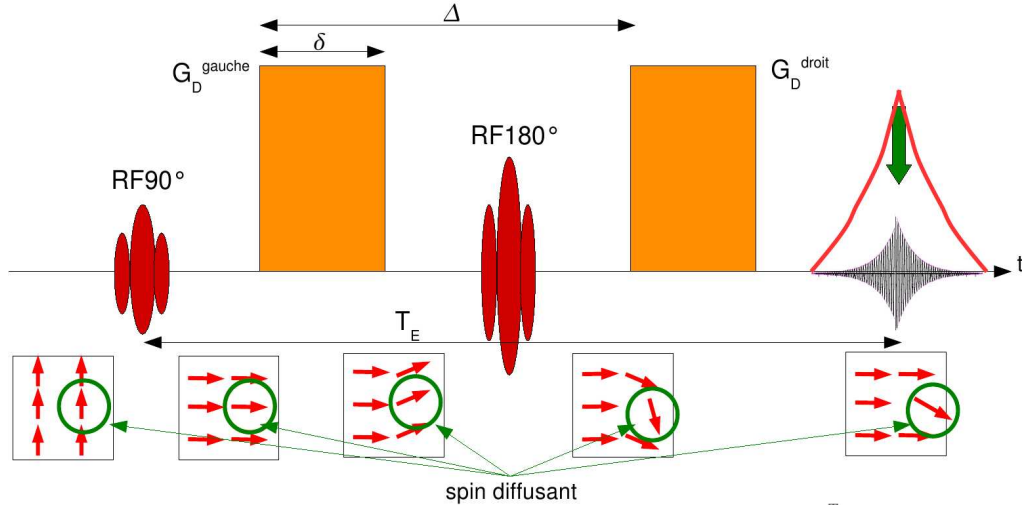


FIG. 4.12: Séquence PGSE et signal de diffusion. Figure de [Poupon, 2010].

sion déphase les spins en fonction de leur position réalisant ainsi une carte d'étiquetage en phase. Lorsqu'on applique la RF à  $180^\circ$ , la phase accumulée est inversée. Dans le cas d'un dipôle magnétique immobile, l'application du second gradient de diffusion rephase exactement son spin. L'atténuation du signal RMN est alors due uniquement aux hétérogénéités locales du champ. Si le dipôle diffuse, sa localisation spatiale est modifiée constamment, et le jeu de gradients appliqué à la suite de l'impulsion de refocalisation ne compense alors plus la phase accumulée lors de l'application du premier jeu de gradients. A l'échelle du voxel, et en première approximation, on peut montrer à partir des équations phénoménologiques de Bloch, que ces défauts de refocalisation individuels entraînent une diminution de l'aimantation transversale caractérisée par une décroissance exponentielle faisant intervenir le coefficient de diffusion apparent [Stejskal and Tanner, 1965] dans la direction  $\mathbf{o}$ .

$$M_T(T_E) = M_0(1 - \exp(T_R/T_1)) \exp(-T_E/T_2) \exp(-bADC_{\mathbf{o}}) \quad (4.6)$$

$b$  s'exprime sous la forme :  $b = \int |k_o(t)|^2 dt$ , où  $k_o(t) = \gamma \int g_o(t) dt$ . Pour des gradients de forme rectangulaire,  $b = (\gamma G \delta)^2 (\Delta - \delta/3)$ ,  $\delta$  étant la durée d'application du gradient et  $\Delta$  étant la distance séparant les débuts des deux jeux de gradients.

### Artéfacts et corrections des données pondérées en diffusion

La séquence PGSE a permis de faire les premières images de diffusion en utilisant un aimant corps entier [Le Bihan and Breton, 1985]. Elle n'est cependant pas très rapide et fut très rapidement remplacée par une séquence PGSE dotée en plus d'un train d'acquisition échoplanaire (EPI) [Mansfield, 1977], beaucoup plus rapide que la séquence PGSE. Cette séquence reposant sur un train d'acquisition très long pendant lequel toutes les erreurs d'encodage de phase s'accumulent, elle souffre de défauts



induisant des distorsions au nombre desquelles on retient :

- des distorsions géométriques dues à la création de courants de Foucault dans le tunnel de gradient à cause de la commutation de gradients de forte amplitude. Ces courants sont responsables d’erreurs dans l’encodage spatial qui peuvent être modélisées par une transformation affine. Ces effets peuvent alors être corrigés sur l’image en utilisant des techniques de recalage [Mangin et al., 2001] (figure 4.13(a)). Ils peuvent aussi être compensés au premier ordre lors de l’acquisition en utilisant une séquence à double echo de spins [Reese et al., 2003].

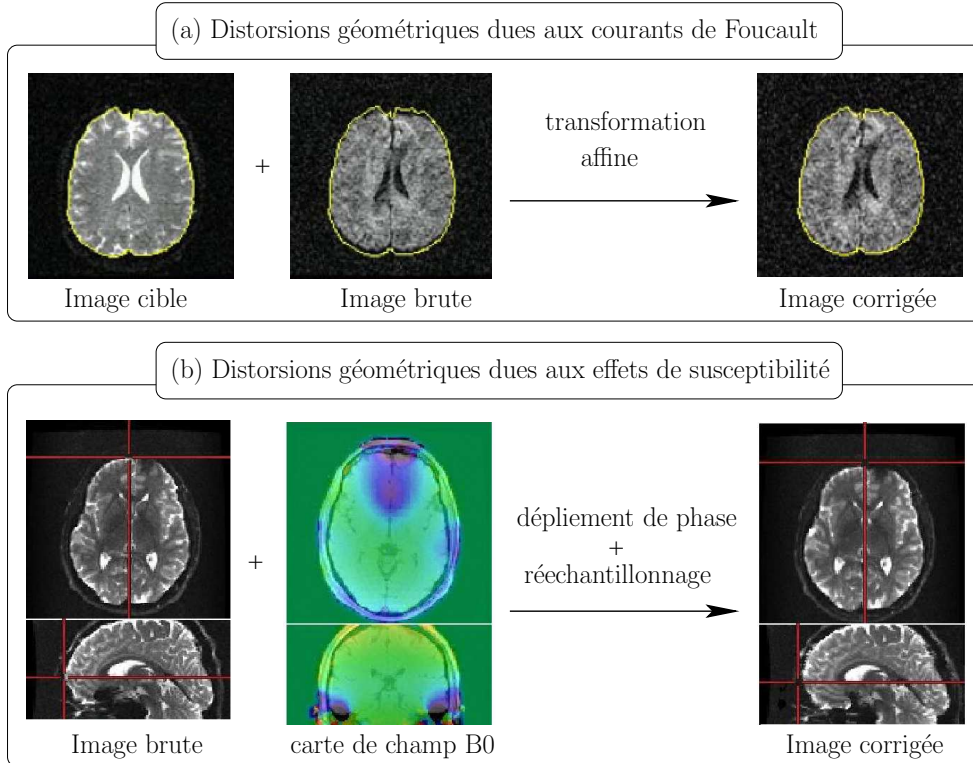


FIG. 4.13: *Distorsions géométriques dans les images pondérées en diffusion et corrections.* Figure adaptée de [Mangin et al., 2001] et [Poupon, 2010].

- des distorsions géométriques dues aux non-linéarités du système de gradients des imageurs. Ces distorsions sont corrigées en utilisant une décomposition en harmoniques sphériques du profil du gradient qui permet ensuite l’utilisation de techniques de rééchantillonnage. Ces corrections sont généralement implantées dans la plupart des systèmes IRM.
- des distorsions géométriques dues aux effets de susceptibilité : dans les régions proches de l’interface entre deux tissus ayant des paramètres de susceptibilité magnétique différents (par exemple l’interface air/tissu), apparaissent des gradients de champ magnétique locaux qui induisent des distorsions dans les images. Ces distorsions sont surtout observées dans le lobe temporal et près des sinus. Les effets de susceptibilité sont classiquement corrigés en effectuant

une acquisition de carte du champ statique  $B_0$  [Jezzard and Balaban, 1995] qui donne à un facteur près le champ de déplacement à utiliser dans la direction de phase pour corriger les effets de susceptibilité (figure 4.13(b)).

Acquérir des images de diffusion selon plusieurs directions de l'espace permet de suivre le mouvement des molécules d'eau selon différentes directions de l'espace (figure 4.14). Il est cependant inenvisageable d'exploiter directement la grande quantité de volumes IRM pondérées en diffusion dans toutes les directions de l'espace et de nombreux modèles mathématiques locaux du processus de diffusion ont été élaborés depuis l'avènement de l'IRM de diffusion qui tentent tous de décrire de la manière la plus synthétique possible ce processus de diffusion. Les différents modèles locaux de diffusion seront détaillés dans la sous section 4.4.3 et les algorithmes qui permettent de suivre les directions des fibres dans la sous section 4.4.4.

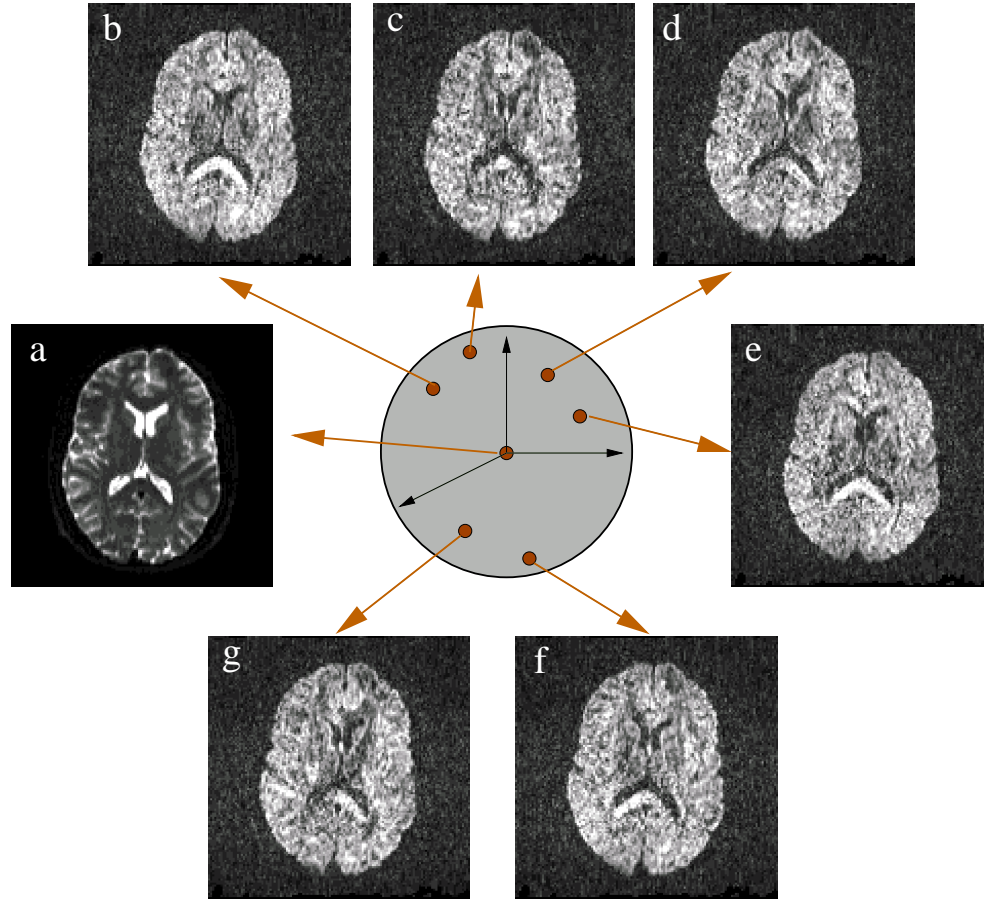


FIG. 4.14: L'acquisition d'images de diffusion selon plusieurs directions de l'espace permet de suivre le mouvement des molécules d'eau selon ces directions. (a) Image acquise à  $b = 0$ , (b-g) images de diffusion selon différentes directions de l'espace représentées par des points sur la sphère.



### 4.4.3 Modélisation locale du processus de diffusion

Avant de présenter un bref exposé des modèles élaborés au cours des 15 dernières années, il est nécessaire d'introduire les concepts fondamentaux des modèles de diffusion (figure 4.15).

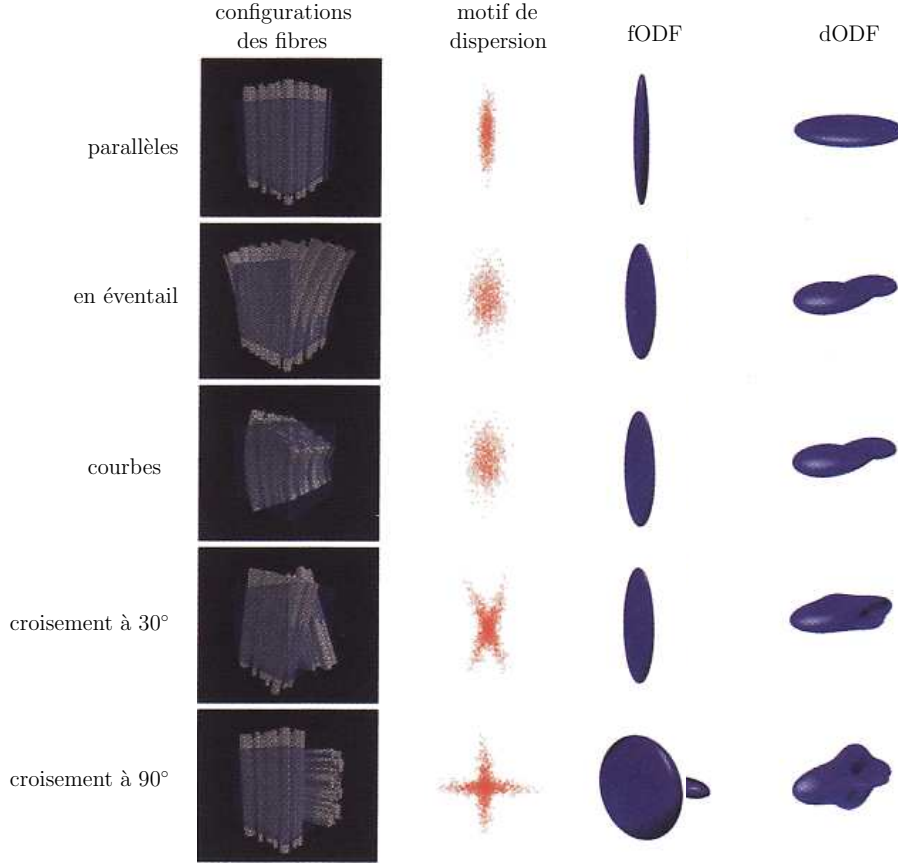


FIG. 4.15: Représentation visuelle de configurations de fibres possibles et d'exemples de motifs de dispersion (liés au propagateur), de dODF et de fODF obtenues pour ces configurations. Figure adaptée de [Johassen-Berg and Behrens, 2009].

On appelle **propagateur de diffusion** ou fonction de densité de probabilité (**PDF**), la probabilité conditionnelle qu'une particule soit à la position  $r$  au temps  $t$  alors qu'elle était en  $r_0$  au temps  $t_0$ . L'expression exacte du propagateur de diffusion dans le tissu cérébral est complexe et reste encore inconnue. Ce propagateur de diffusion permet de caractériser localement le processus de diffusion. C'est pour cela que plusieurs études se sont intéressées à calculer une expression approchée de ce propagateur.

On appelle **fonction de distribution d'orientation de diffusion (dODF)** la projection sur une sphère de la probabilité de déplacement. Cette fonction est calculée

à partir du propagateur de diffusion en effectuant une intégration radiale :

$$\Psi(\theta, \phi) = \int_0^\infty P(r, \theta, \phi) r^2 dr \quad (4.7)$$

où  $(\theta, \phi)$  sont tels que  $(\theta \in [0, \pi], \phi \in [0, 2\pi])$ .

On appelle **fonction de distribution d'orientation des fibres (fODF)** ou **densité d'orientation des fibres (FOD)** la fonction qui décrit la distribution de l'orientation des fibres. La relation entre l'ODF de diffusion et l'ODF des fibres est une question ouverte qui peut être illustrée par exemple par le lien entre la physique de diffusion et quelques propriétés biophysiques des tissus telles que la perméabilité membranaire ou les coefficients de diffusion libre des différents compartiments cellulaires. Retrouver l'ODF de diffusion à partir de l'ODF de fibres est un programme de recherche crucial qui avance en parallèle avec la recherche de solutions du problème qui consiste à retrouver l'ODF des fibres à partir de l'ODF de diffusion. Dans plusieurs études visant à reconstruire les fibres de la substance blanche grâce aux techniques de suivi de fibres encore appelées techniques de tractographie, l'ODF de diffusion reste souvent assimilée à l'ODF des fibres alors qu'elle est la réponse de la géométrie membranaire de ces fibres au processus de diffusion, et reste avant tout une mesure indirecte.

Les études qui se sont intéressées à la représentation locale du processus de diffusion ont essayé de retrouver le propagateur de diffusion ou la fonction de distribution d'orientation de diffusion, soit en imposant un modèle analytique au processus de diffusion, soit sans imposer de modèle de diffusion.

Le premier modèle qui a été proposé pour représenter le processus de diffusion de manière synthétique est le modèle de tenseur de diffusion proposé par [Basser et al., 1994]. Ce modèle repose sur l'hypothèse d'un propagateur de diffusion gaussien. Nous décrirons dans ce qui suit ce premier modèle ainsi que ses limites et nous présenterons alors les modèles dits à haute résolution spatio-angulaire qui sont apparus pour combler les lacunes du modèle tensoriel.

### Imagerie du tenseur de diffusion (DTI)

Ce modèle repose sur l'hypothèse que le processus de diffusion dans le tissu cérébral est libre. Dans ce cas, le signal suit une décroissance exponentielle réglée par la valeur  $b$  et faisant intervenir le coefficient de diffusion apparent dans la direction d'observation appliquée comme nous l'avons vu dans l'équation 4.6. Si la diffusion est anisotrope, le coefficient de diffusion scalaire  $D$  (ou ADC) n'est plus valable. [Basser et al., 1994; Basser and Jones, 2002] ont proposé une modélisation de la diffusion dans un milieu anisotrope par une matrice  $D$  de dimension  $3 \times 3$  symétrique définie positive appelée tenseur de diffusion d'ordre 2. Cette matrice est obtenue en calculant

la covariance du vecteur déplacement  $\mathbf{R}$  par généralisation de la loi d'Einstein :

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} = \frac{1}{6\tau} \langle \mathbf{R}\mathbf{R}^T \rangle \quad (4.8)$$

Les éléments diagonaux de la matrice correspondent aux diffusivités selon 3 axes orthogonaux et les autres éléments à la corrélation entre les déplacements le long de ces axes orthogonaux. Cette matrice est symétrique c'est à dire que pour tout  $(i, j) : D_{ij} = D_{ji}$ . Elle contient donc 6 coefficients inconnus à estimer. Le calcul de ces coefficients nécessite donc des images de diffusion à 6 directions au moins pour résoudre le système d'équations. Cette matrice est diagonalisable dans une base de vecteurs propres  $\mathbf{e}_1$ ,  $\mathbf{e}_2$  et  $\mathbf{e}_3$  de valeurs propres associées  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  positives et telles que  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ . Le tenseur de diffusion peut être représenté sous forme d'un ellipsoïde avec les directions des vecteurs propres comme axes principaux. La direction principale de l'ellipsoïde est donnée par la direction du vecteur propre associé à la valeur propre la plus élevée comme le montre la figure 4.16(a). Plusieurs mesures scalaires peuvent être déduites à partir du modèle du tenseur de diffusion :

- la **diffusivité axiale**  $\lambda_{\parallel}$  égale à la valeur propre la plus élevée  $\lambda_1$ .
- la **diffusivité radiale**  $\lambda_{\perp}$  donnée par la moyenne des deux autres valeurs propres :  $\lambda_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$ .
- le **coefficient de diffusion apparent** (ADC) représente la moyenne des valeurs propres du tenseur de diffusion :  $ADC = \frac{\text{trace}(D)}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$
- l'**anisotropie fractionnelle** (FA) est liée à la variance de la diffusion dans toutes les directions :  $FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^3 (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{\sum_{i=1}^3 \lambda_i^2}}$ , où  $\bar{\lambda}$  représente la moyenne des valeurs propres du tenseur. Lorsque les fibres sont fortement alignées, cela se traduit par un fort degré d'anisotropie (FA tend vers 1) et lorsqu'elles sont structurellement moins organisées, la valeur de la FA diminue [Basser, 1995].
- l'**élongation** (prolateness en anglais) :  $\delta_{12} = \lambda_1 - \lambda_2$  traduit l'élongation de l'ellipsoïde du tenseur de diffusion. Cet ellipsoïde est dit allongé (prolate) lorsque  $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$ , ce qui correspond à  $\delta_{12} \simeq \lambda_1$  [Westin et al., 1997].
- l'**aplatissement** (oblateness en anglais) :  $\delta_{23} = \lambda_2 - \lambda_3$  traduit l'aplatissement de l'ellipsoïde du tenseur de diffusion. Cet ellipsoïde est dit planaire (oblate) lorsque  $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$  ce qui correspond à  $\delta_{12} \simeq 0$  et  $\delta_{23} \simeq \lambda_2$  [Westin et al., 1997].
- le **codage en couleur** : consiste à encoder la direction des fibres en couleur sous la forme d'une carte dite Rouge-Vert-Bleu (RVB) [Pierpaoli, 1997]. Le voxel est rouge lorsque le vecteur propre principal est aligné selon l'axe z, vert lorsqu'il est aligné selon l'axe y et bleu lorsqu'il est aligné selon l'axe x. L'intensité des couleurs est pondérée par la valeur de l'anisotropie fractionnelle selon la relation suivante  $(r, v, b) = 255FA(e_{1x}, e_{1y}, e_{1z})$  afin d'estomper la couleur dans les régions isotropes où le vecteur propre principal ne représente rien.

Quelques unes de ces mesures ont été calculées sur un sujet de test appartenant à la base de données Archi acquise à NeuroSpin par Cyril Poupon. Ces mesures sont illustrées dans la figure 4.16.

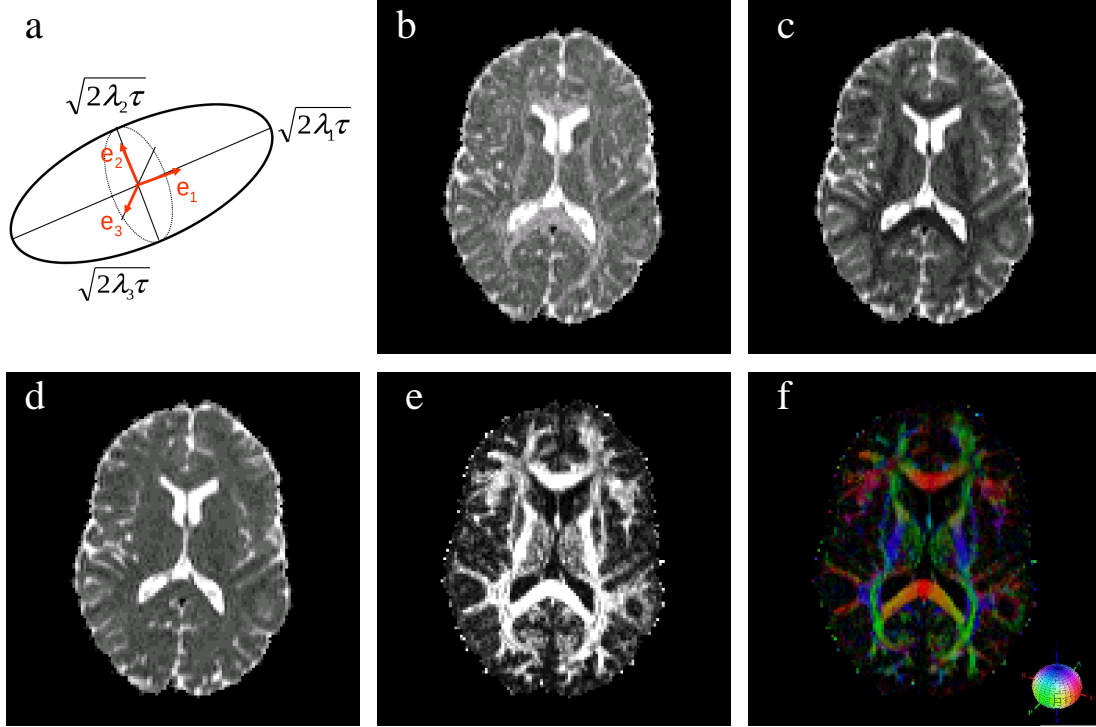


FIG. 4.16: Mesures scalaires effectuées à partir du modèle du tenseur de diffusion. (a) Forme ellipsoïde du tenseur de diffusion (b) Diffusivité axiale. (c) diffusivité radiale. (d) coefficient de diffusion apparent. (e) anisotropie fractionnelle. (f) codage en couleurs. Figure adaptée de [Poupon, 2010].

Le modèle du tenseur de diffusion reste encore le modèle le plus utilisé en imagerie de diffusion et a permis de grandes avancées dans la compréhension du fonctionnement du cerveau et des neuropathologies. Nous nous attarderons dans les sections 10.1 et 11.1 sur l'utilisation des mesures scalaires dérivées du modèle de tenseur de diffusion pour comparer des sujets sains à des sujets atteints respectivement de la maladie de Huntington et de la maladie de Gilles de la Tourette et pour détecter de nouveaux biomarqueurs de ces neuropathologies.

Malgré toutes les avancées rendues possibles grâce à ce modèle, il présente le grand inconvénient de reposer sur une hypothèse très forte d'une diffusion libre ce qui n'est pas le cas dans le tissu cérébral. Ce modèle suppose aussi qu'un même voxel ne contient qu'une seule population de fibres de même orientation ce qui n'est pas le cas. Dans un voxel contenant un croisement de fibres comme celui présenté dans la figure 4.17, le tenseur est plat et il ne permet de retrouver aucune des orientations des fibres présentes dans le voxel. C'est pour cela qu'est apparue l'imagerie de diffusion à haute résolution spatio angulaire (HARDI) qui permet de distinguer les croisements

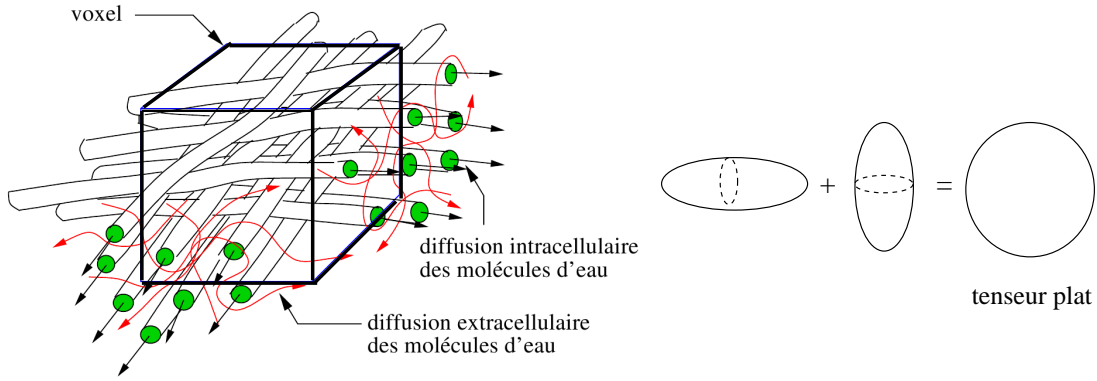


FIG. 4.17: *Limites du modèle tensoriel. Figure adaptée de [Poupon, 1999a].*

de fibres au sein d'un même voxel. Certaines des techniques proposées reposent sur un modèle analytique du processus de diffusion alors que d'autres tentent de s'affranchir de tout modèle mathématique. Nous présenterons brièvement dans ce qui suit certaines de ces techniques en distinguant celles qui reposent sur un modèle de celles qui s'en affranchissent (figure 4.18).

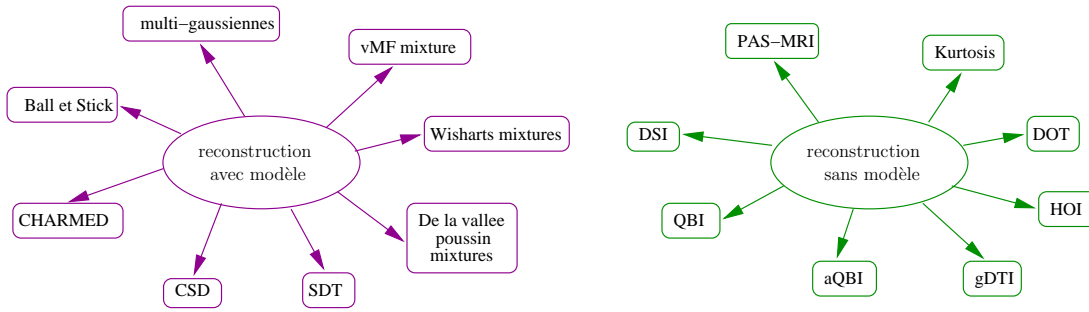


FIG. 4.18: *Techniques proposées pour la modélisation locale du processus de diffusion. Figure inspirée de [Descoteaux, 2008] et [Poupon, 2010].*

## Imagerie HARDI avec modèle de diffusion

**Modèle multi-tensoriel** C'est une extension du modèle du simple tenseur. Ce modèle proposé par [Tuch et al., 2002] consiste à modéliser le signal de diffusion sous forme d'un mélange de gaussiennes. Ce modèle suppose que chaque voxel contient  $n$  populations distinctes de fibres et qu'il n'y a aucun échange entre ces populations.

**Modèle Ball et Stick :** Ce modèle introduit par [Behrens et al., 2003b] constitue une approche similaire au modèle multi-tensoriel. Il suppose que les molécules d'eau dans un voxel appartiennent à une parmi deux populations : une population restreinte à l'intérieur ou à côté des fibres et une population libre qui n'est pas affectée

par les barrières des fibres. La diffusion restreinte est représentée par une distribution gaussienne anisotrope et la diffusion libre par une distribution gaussienne isotrope. Cette approche a été étendue au cas de plusieurs compartiments restreints par [Hosey et al., 2005; Behrens et al., 2007].

**Modèle CHARMED :** Ce modèle introduit par [Assaf et al., 2004] représente la diffusion restreinte avec un modèle analytique caractéristique de la diffusion restreinte à un cylindre. L'espace extracellulaire est représenté par une diffusion entravée sous forme d'une distribution gaussienne anisotrope.

### Imagerie HARDI sans modèle de diffusion

**Imagerie de l'espace q (QSI) :** Si on suppose que l'impulsion est étroite c'est à dire si le gradient a une durée  $\delta$  assez courte pour qu'on puisse supposer que la diffusion des molécules d'eau est négligeable pendant ce temps, [Stejskal and Tanner, 1965] ont montré que l'atténuation du signal  $S(q, \tau)$  s'exprime comme une transformée de fourier 3D du propagateur de diffusion moyen.

$$\frac{S(q, \tau)}{S_0} = \int_{\mathbf{R}^3} P(r|r_0, \tau) \exp(-2\pi i q^T R) dr \quad (4.9)$$

où  $q$  est le vecteur d'onde de l'espace dual du propagateur et est donné par  $q = \gamma \delta G / 2\pi$ , avec  $\gamma$  le rapport gyromagnétique pour les protons de l'eau et  $G$  est le gradient de diffusion appliqué.  $S_0$  est l'image de base acquise sans gradient de diffusion (aussi appelée image  $b=0$ ) et  $P(r|r_0, \tau)$  est le propagateur de diffusion des molécules d'eau. Intuitivement, il faudrait échantillonner le propagateur de diffusion selon différents vecteurs  $q$  pour pouvoir le reconstruire. L'espace tridimensionnel de tous les vecteurs  $q$  est appelé l'espace  $q$ . La reconstruction du propagateur de diffusion moyen par transformée de Fourier inverse du signal d'écho de spin forme la base de l'imagerie dite de l'espace  $q$  [Callaghan, 1991].

**Imagerie du spectre de diffusion (DSI) :** C'est une technique héritée de l'imagerie de l'espace  $q$  et qui consiste à acquérir le signal dans l'espace  $q$  sur une grille cartésienne. Le propagateur de diffusion peut alors être calculé à partir des valeurs acquises en appliquant une transformée de Fourier inverse [Wedeen et al., 2005]. Une intégration radiale du propagateur de diffusion permet d'obtenir la fonction de distribution des orientations de diffusion. Ce modèle permet bien de distinguer les croisements de fibres mais il nécessite des temps d'acquisition très longs (42h pour un échantillonnage de 5000 points de l'espace  $q$  sur un cerveau entier).

**Modèle PAS-MRI :** Ce modèle basé sur l'imagerie de l'espace  $q$ , introduit par [Janson and Alexander, 2003] définit la fonction PAS (Persistent Angular Structure) sur une sphère de rayon  $\rho$  à partir du propagateur de diffusion et ignore la structure



radiale. La recherche des maxima de la fonction PAS renseigne sur les orientations principales des fibres.

**Modèle Q-ball numérique** Ce modèle a été introduit par [Tuch, 2002]. Il consiste à faire de l'échantillonnage sur une sphère de l'espace  $q$  pour approximer la dODF en utilisant une transformation de Funk-Radon. Il nécessite 200 directions de diffusion à  $b > 3000s/mm^2$ .

**Modèle Q-ball analytique** [Descoteaux et al., 2007] ont proposé une simplification mathématique de la transformée de Funk-Radon en utilisant une base d'harmoniques sphériques modifiée. La dODF est alors exprimée dans cette base d'harmoniques sphériques comme le montre la figure 4.19. Une régularisation par l'opérateur de Laplace-Beltrami est rajoutée pour rendre robuste au bruit d'acquisition l'estimation de la dODF. Une déconvolution a aussi été proposée pour transformer la dODF en fODF en utilisant la représentation en harmoniques sphériques d'un noyau gaussien représentant la réponse impulsionnelle d'un faisceau de fibres homogène au processus de diffusion :  $dODF = fODF * R_d$ . Ce modèle permet de bien recouvrir les croisements de fibres tout en nécessitant des temps d'acquisitions et de calcul raisonnables. C'est le modèle pour lequel nous avons opté dans le cadre de cette thèse.

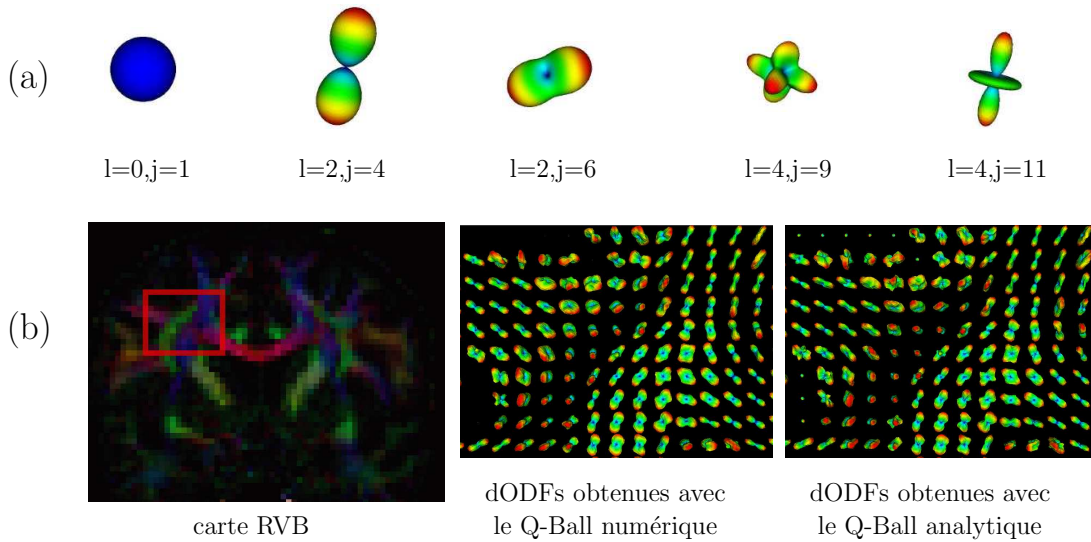


FIG. 4.19: *Modèle Q-Ball analytique. (a) exemples d'harmoniques sphériques modifiées. (b) Comparaisons entre les ODFs obtenues avec le modèle Q-Ball numérique et le modèle Q-Ball analytique. Figure adaptée de [Descoteaux, 2008].*

**Modèle de transformée d'orientation de la diffusion (DOT) :** Ce modèle introduit par [Ozarslan et al., 2006] a pour objectif le calcul de l'iso-rayon qui est une

caractéristique surfacique du propagateur de diffusion. Cet iso-rayon du propagateur de diffusion est différent de la dODF puisque la dODF tient compte de la contribution de plusieurs iso-rayons.

Ces modèles HARDI se sont surtout focalisés sur la composante angulaire du signal en négligeant la composante radiale. Des modèles plus récents dits hybrides (HYDI) ont essayé de combiner les deux grâce à un échantillonnage intelligent de l'espace  $q$  qui permet de représenter à la fois la composante angulaire et radiale en un temps d'acquisition raisonnable au regard des applications cliniques.

### Imagerie de diffusion hybride (HYDI)

Nous ne rentrerons pas dans le détail de ces modèles mais nous nous contenterons de les citer. Parmi les approches hybrides, on peut citer les approches qui ont utilisé des bases d'ondelettes et de bandelettes lors de la phase de reconstruction [Michailovich and Rathi, 2010; Kezele et al., 2010] ou lors de la phase d'acquisition [Menzel et al., 2010]. D'autres approches ont essayé de faire de l'imagerie du propagateur de diffusion en utilisant une base d'harmoniques simples et de polynômes d'Hermite [Ozarslan et al., 2009], une base d'harmoniques solides et équation de Laplace par partie [Descoteaux et al., 2010] et une base d'harmoniques sphériques polaires et de polynômes de Gaussian-Laguerre [Assemlal et al., 2009].

#### 4.4.4 Techniques de suivi de fibres ou tractographie

Parmi toutes les applications reposant sur l'imagerie de diffusion par résonance magnétique nucléaire, celle qui aura marqué la décennie passée reste la technique de suivi de fibres ou encore tractographie. Elle fut le premier outil méthodologique à permettre de sonder la connectivité anatomique cérébrale *in vivo* et reste encore aujourd'hui l'unique technique permettant de le faire *in vivo*.

Tout algorithme de tractographie repose sur la connaissance d'un champ de modèles locaux des fonctions de distribution des orientations qui guide la construction des chemins représentant les "voies" de connexion entre les régions du cerveau. Les algorithmes de tractographie, développés au cours de la décennie passée, se décomposent en algorithmes déterministes ou probabilistes, locaux ou globaux, avec modèle ou sans modèle. Ils peuvent reposer sur une représentation simple ou complexe du processus de diffusion dans la substance blanche. Le résultat d'un algorithme de tractographie se présente sous deux formes : des courbes tridimensionnelles représentant les connexions ou des cartes de probabilité entre un voxel du cerveau et le reste du cerveau. Nous présenterons dans ce qui suit quelques classes d'algorithmes de tractographie en nous attardant particulièrement sur la tractographie par ligne de courant ou **streamlining** qui sera utilisée dans la partie **IV** de cette thèse. Il est essentiel de dire à ce niveau que les fibres détectées sont d'ordre numérique et ne représentent



pas les axones en tant que tels.

### Tractographie par lignes de courant

Une ligne de courant traversant un champ de vecteurs se caractérise par sa tangente toujours parallèle au champ de vecteurs. Chaque ligne est formée en partant d'une graine de départ et en suivant pas à pas le champ local. Une ligne de courant peut être décrite mathématiquement par l'équation suivante de l'évolution de sa trajectoire [Basser et al., 2000] :

$$\frac{dr(s)}{ds} = t(s) \quad (4.10)$$

où  $r(s)$  est le point  $(x, y, z)$  situé à une distance  $s$  du point de départ  $r_0(s)$  de la ligne de courant et  $t(s)$  est le vecteur unitaire tangent à  $r(s)$  en  $s$ .  $t(s)$  est calculé à partir du modèle de diffusion local au point  $r(s)$ .

Il est important de noter que l'équation ci-dessus est une équation différentielle ce qui signifie qu'elle ne permet pas de calculer directement la trajectoire en chaque point mais décrit comment la trajectoire change localement. Ceci implique une accumulation de toute erreur au fur et à mesure du calcul des lignes, défaut majeur de ce type de méthodes. [Lazar and Alexander, 2003] ont montré que l'utilisation d'interpolation pour les méthodes de lignes de courant réduit les erreurs surtout lorsque les données de diffusion sont à faible résolution angulaire et spatiale.

**Tractographie déterministe par lignes de courant** Une méthode de tractographie est dite déterministe lorsque l'application répétée de la même méthode, aux mêmes données, donne exactement le même résultat à chaque essai. La tractographie déterministe par lignes de courant consiste à faire un suivi de la direction la plus probable du modèle local. Les premières approches ont été élaborées à partir du modèle du tenseur de diffusion en suivant localement la direction principale du tenseur [Conturo et al., 1999; Mori et al., 1999; Xue et al., 1999; Basser et al., 2000; Mori and Van Zijl, 2002]. Les approches plus récentes remplacent le modèle tensoriel par des modèles HARDI. [Perrin et al., 2005; Campbell et al., 2006] ont utilisé la dODF calculée à partir du modèle Q-Ball. [Bergmann et al., 2007; Qazi et al., 2009] ont utilisé un modèle à deux tenseurs. [Tuch, 2002; Hagmann, 2004; Wedeen et al., 2008] ont utilisé la dODF calculé à partir du modèle DSI et [Descoteaux et al., 2009] ont utilisé la fODF calculée à partir de la déconvolution de la dODF obtenue à partir du modèle Q-ball analytique.

Un algorithme de tractographie déterministe nécessite un critère d'arrêt. Les critères communément utilisés sont soit un seuil de FA aux alentours de 0.1 – 0.2, soit une courbure maximale autorisée, ou encore un masque de propagation calculé à partir d'une image anatomique  $T_1$  plus résolue [Perrin et al., 2008].

Les algorithmes de tractographie déterministe ont l'avantage d'être simples et rapides mais l'inconvénient d'être sensibles aux choix de l'initialisation [Jones and Pier-

[paoli, 2005] et au bruit d'acquisition. Cette sensibilité au bruit peut être la source de lignes de courant aux trajectoire ne respectant pas la réalité anatomique sous-jacente de la substance blanche. En outre, parce qu'elle favorise uniquement la direction la plus probable, il lui est difficile de trouver des régions présentant des croisements de faisceaux de fibres fortement anisotropes, comme l'illustre le croisement de la figure 4.20 entre le corps calleux et le faisceau pyramidal. C'est la raison pour laquelle il a été nécessaire d'introduire de l'échantillonnage statistique afin de pallier ces défauts. Plusieurs approches probabilistes ont vu le jour au cours de ces sept dernières années

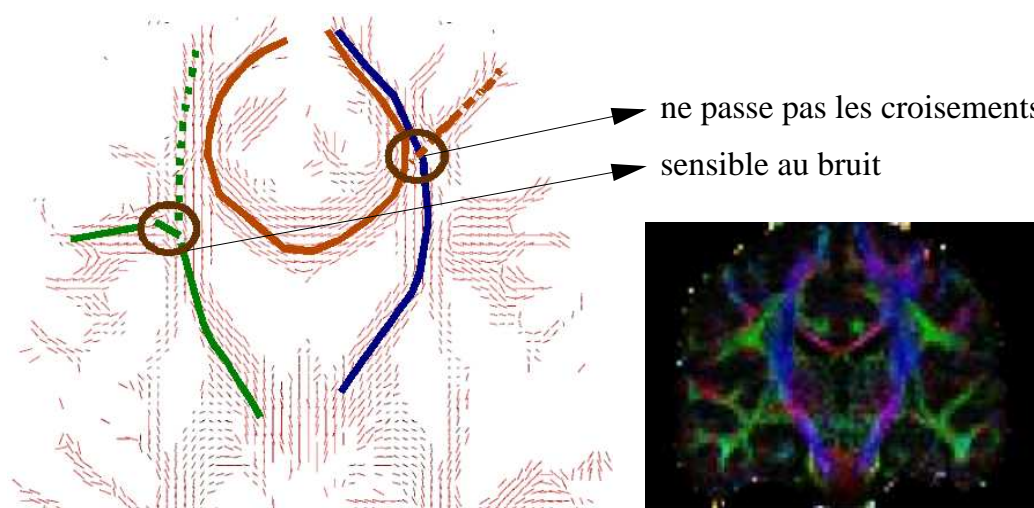


FIG. 4.20: *Limites de la tractographie streamline déterministe. Figure de [Poupon, 2010].*

au nombre desquelles on compte l'approche par lignes de courant, l'approche par propagation de front géodésique et l'approche bayésienne. Nous allons survoler dans la suite les concepts utilisés dans ces différentes approches.

**Tractographie probabiliste par lignes de courant** Plusieurs approches ont été proposées pour faire de la tractographie probabiliste par lignes de courant [Parker and Alexander, 2003; Parker et al., 2003; Perrin et al., 2005; Chao et al., 2008; Berman et al., 2008; Descoteaux et al., 2009]. Nous ne nous attarderons pas sur chacune de ces méthodes. Nous nous contenterons de décrire celle qui a été utilisée dans le cadre de cette thèse [Perrin et al., 2005]. L'échantillonnage statistique des lignes de courant intervient à deux endroits, d'une part au niveau du choix de graines de départ au sein de chaque voxel, d'autre part lors du choix de la direction à suivre à chaque pas de construction de la ligne de courant. L'idée sous-jacente de [Perrin et al., 2005] est de considérer que le mouvement de particules se déplaçant dans un champ continu de fonctions de distribution des orientations sera guidé et contraint par le champ d'ODF. Cette approche est donc semblable à une méthode de Monte-Carlo. En pratique, un ensemble de particules (ou graines) de départ est initialisé aléatoirement au sein de chaque voxel d'un masque robuste de la substance blanche.

Chaque particule est alors dotée d'une vitesse initiale dont la direction correspond à la direction la plus probable du champ d'ODF continu sous-jacent (calculé à partir d'une interpolation des données pondérées en diffusion en choisissant l'un des modèles locaux précédemment présentés) et l'amplitude de sa vitesse reste constante et fixée par l'utilisateur. Soit  $\mathbf{p}(t)$  la position de la particule au temps  $t$  et  $\mathbf{v}(t)$  sa vitesse, la position de la particule au temps  $t + \delta t$  est décrite par l'équation suivante :

$$\mathbf{p}(t + \delta t) = \mathbf{p}(t) + \mathbf{v}(t)\delta t \quad (4.11)$$

La vitesse de la particule au temps  $t + \delta t$  peut être exprimée grâce à une analogie mécanique faisant intervenir une combinaison linéaire entre l'inertie de la particule proportionnelle à la vitesse au temps  $t$  et une force provenant du modèle local d'ODF  $\mathbf{v}_q$  :

$$\mathbf{v}(t + \delta t) = \alpha \mathbf{v}_q + (1 - \alpha) \mathbf{v}(t) \quad (4.12)$$

Le rôle du terme d'inertie est d'apporter une régularisation à la trajectoire de la particule qui la rende plus robuste aux erreurs d'estimation du champ d'ODFs. L'orientation  $\mathbf{v}_q$  de la force agissant sur la particule est issue des données de diffusion. Elle est choisie aléatoirement dans un demi-cône défini à partir de la direction incidente  $\mathbf{v}(t)$ . La distribution de probabilité  $F_q(\mathbf{v}(i))$  régissant cet échantillonnage correspond à un échantillonneur de Gibbs construit à partir des probabilités des orientations contenues dans le demi-cône de direction incidente  $\mathbf{v}(t)$ . Ainsi, le maximum du q-ball dans le demi-cône a la plus forte probabilité d'être choisi mais ce n'est pas forcément cette direction qui sera adoptée.

Le paramètre  $\alpha$ , compris entre 0 et 1 désigne une mesure équivalente à une anisotropie. Pour les voxels isotropes, le paramètre  $\alpha$  est petit et l'algorithme favorise la direction incidente. Pour les voxels anisotropes, le paramètre  $\alpha$  est grand et l'algorithme favorise les données de diffusion comme le montre la figure 4.21. La régularisation

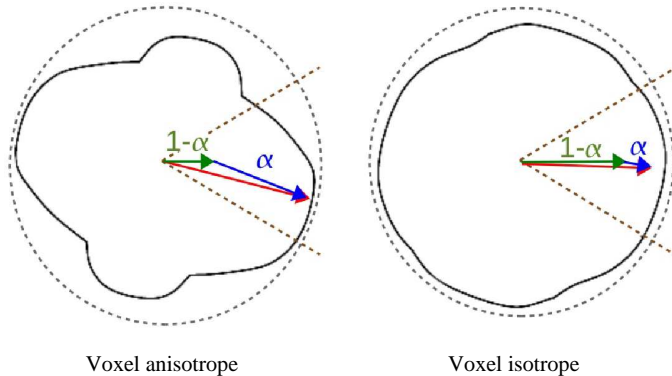


FIG. 4.21: Influence du paramètre  $\alpha$  représentant l'anisotropie sur le choix de la direction au cours du tracking d'après [Perrin, 2006].

de la trajectoire dépend alors de trois paramètres : l'angle du demi-cône choisi, le

paramètre  $\alpha$  et le pas d'échantillonnage  $\delta t$ . Le seul critère d'arrêt choisi pour cet algorithme est un masque de substance blanche calculé à partir d'une image  $T_2$  ou mieux encore d'une image  $T_1$  dont une segmentation gris/blanc aurait été calculée. Ainsi, les particules se déplacent à l'intérieur de ce masque et les trajectoires s'arrêtent lorsque les particules sortent de ce masque. Le résultat de l'algorithme de tractographie par lignes de courant correspond donc à l'ensemble des trajectoires obtenues partant de l'ensemble des graines initialisées au sein de chaque voxel sachant que chaque trajectoire a été construite en ne suivant pas nécessairement la direction la plus probable. La quantité de données dépendra alors de la taille de l'échantillonnage et peut rapidement devenir importante. Mais les trajectoires obtenues appelées tractogrammes correspondront davantage à la réalité anatomique du connectome structurel que le tractogramme obtenu en utilisant uniquement une technique déterministe. Toutefois, le tractogramme probabiliste renferme de nombreux faux positifs qu'il faut éliminer par exemple en construisant un masque d'occurrence des fibres que l'on seuille *a posteriori* pour définir les trajectoires retenues.

### Tractographie géodésique

L'approche géodésique consiste à chercher le plus court chemin reliant deux points dans un espace doté d'une métrique définie sur les ODF [O'Donnell et al., 2002; Deriche et al., 2004; Jbabdi, 2006; Jbabdi et al., 2008]. Un des inconvénients majeurs de ce type de méthodes est qu'elle repose sur l'hypothèse que les fibres de la substance blanche sont des géodésiques, ce qui n'est pas nécessairement le cas : il existera toujours de mauvaises géodésiques reliant deux points du cerveau et ne suivant pas la trajectoire du faisceau anatomique sous-jacent.

### Tractographie bayésienne

La tractographie bayésienne est un type de tractographie probabiliste qui estime la connectivité globale en indiquant l'incertitude pour chaque voxel d'être connecté à une région cible [Behrens et al., 2003b; Friman et al., 2006; Jbabdi et al., 2007; Behrens et al., 2007; Morris et al., 2008]. L'incertitude sur l'orientation locale des fibres est obtenue à travers une formulation bayésienne et est propagée en incertitude sur les connexions entre différentes régions. Cette technique est mise à disposition dans la suite logicielle FSL fournie par l'université d'Oxford. C'est actuellement une des méthodes les plus utilisées mais elle a l'inconvénient de nécessiter des temps de calculs conséquents (une demi journée par essai).

Même si les techniques probabilistes ont largement amélioré la qualité des tractogrammes obtenus, il reste néanmoins que les cartes de probabilité de lignes de courants reconstruites ne dépendent pas d'un critère global, mais seulement d'un critère local. C'est la raison pour laquelle de nouvelles approches ont été élaborées pour résoudre le problème inverse de la connectivité anatomique d'un point de vue global, en

recherchant simultanément toutes les connexions et en les mettant toutes en compétition. C'est ce que nous allons détailler dans la sous section suivante.

## Tractographie globale

Les approches de tractographie globales n'utilisent pas les fibres comme éléments terminaux mais des morceaux de fibres [Kreher et al., 2008; Reisert et al., 2011] appelés dans certaines approches "verre de spin" [Poupon, 1999a; Cointepas et al., 2002; Fillard et al., 2009]. L'idée de la tractographie globale est d'optimiser la configuration globale de ces morceaux de fibres sous la contrainte d'une attache aux données du point de vue de la diffusion, et d'*a priori* anatomiques sur la géométrie des fibres, afin d'obtenir toutes les fibres du cerveau. Dans le modèle proposé par [Kreher et al., 2008], les morceaux de fibres sont représentés par des cylindres dont la longueur, la position et l'orientation peuvent varier. La configuration optimale de ces cylindres est obtenue en utilisant un échantillonneur de Gibbs. [Fillard et al., 2009] proposent une approche par "verre de spins" où les spins se déplacent, tournent et se multiplient. Le degré de liberté des spins est contrôlé grâce à trois potentiels d'énergie : un potentiel de diffusion, un potentiel d'interaction et un potentiel génératif. La configuration optimale des spins est obtenue par une minimisation globale de l'énergie. [Reisert et al., 2011] ont proposé une autre approche plus rapide que les précédentes où les segments changent d'orientation et de nombre durant l'évolution de l'algorithme. Cette dernière méthode utilise moins de connaissances *a priori* et nécessite peu d'interaction manuelle. Ces approches globales assurent une meilleure détection

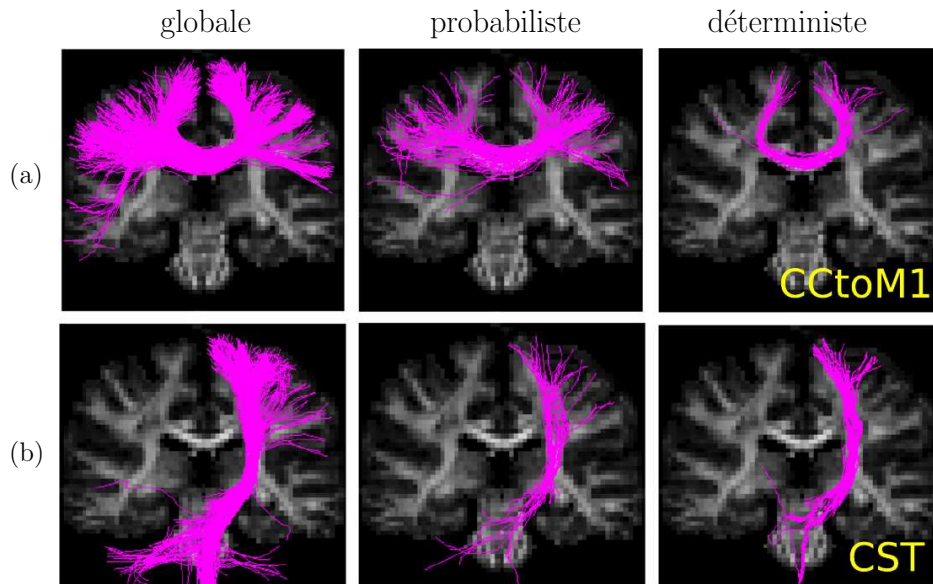


FIG. 4.22: Comparaison entre les résultats des tractographies déterministe, probabiliste et globale. (a) Fibres entre le corps calleux et la zone motrice primaire. (b) Fibres cortico-spinales. Figure de [Reisert et al., 2011].

des fibres que les approches par streamlining ou par géodésiques comme le montre la figure 4.22. Elles sont robustes aux croisements de fibres mais elles présentent l'inconvénient d'être très gourmandes en temps de calcul (plusieurs jours par sujet).

## 4.5 CONCLUSION

---

Nous avons présenté dans ce chapitre les bases de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire en détaillant tout d'abord le principe du phénomène par résonance magnétique nucléaire puis les principaux contrastes en IRM que nous avons utilisés dans nos travaux : anatomique et diffusion. Nous nous sommes particulièrement attardés sur l'IRM de diffusion et ses applications en partant de l'acquisition des données puis en présentant les principales méthodes permettant la représentation locale du signal de diffusion et enfin en arrivant aux algorithmes de tractographie qui permettent de reconstruire les chemins des fibres dans le cerveau ou tractogrammes. Ces tractogrammes seront utilisés dans la partie IV pour étudier la connectivité anatomique entre les noyaux gris centraux et le cortex, objectif principal de ce travail de thèse.



## **Troisième partie**

# **Segmentation automatique de structures sous corticales**





# ETAT DE L'ART

---

## Contents

---

<b>5.1 Chaîne de traitement d'images <math>T_1</math> de BrainVISA . . . . .</b>	<b>94</b>
5.1.1 Correction du biais . . . . .	95
5.1.2 Analyse d'histogramme . . . . .	96
5.1.3 Masque du cerveau . . . . .	97
<b>5.2 Recalage d'images cérébrales . . . . .</b>	<b>98</b>
5.2.1 Recalage affine . . . . .	99
5.2.2 Recalage non affine . . . . .	99
<b>5.3 Atlas et templates du cerveau . . . . .</b>	<b>100</b>
5.3.1 Atlas de Talairach et Tournoux . . . . .	100
5.3.2 Atlas numériques du cerveau . . . . .	101
5.3.3 Atlas probabilistes du cerveau . . . . .	102
5.3.4 Atlas déformables . . . . .	102
5.3.5 Templates de MNI/ICBM . . . . .	102
<b>5.4 Segmentation de structures cérébrales profondes . . . . .</b>	<b>103</b>
5.4.1 Méthodes fondées sur un atlas . . . . .	103
5.4.2 Méthodes sans atlas . . . . .	105
<b>5.5 Conclusion . . . . .</b>	<b>106</b>

---

Dans la majorité des études sur le cerveau, la segmentation des structures cérébrales est indispensable. Dans notre cas, nous nous intéressons à l'étude des noyaux gris centraux et à leur connectivité anatomique. La segmentation manuelle de ces structures chez plusieurs sujets dans le cadre de telles études peut nécessiter des mois de travail. Comment segmenter automatiquement ces structures ? Plusieurs études se sont penchées sur cette problématique. Certaines utilisent une image modèle ou atlas et nécessitent donc une méthode de recalage robuste entre l'image à segmenter et l'atlas. D'autres utilisent des critères de forme et d'intensité sans forcément utiliser d'atlas. D'autres combinent les deux. Nous présenterons dans ce chapitre un bref état de l'art de ce qui a été fait dans les domaines du recalage, de la construction d'atlas et de la segmentation des structures cérébrales profondes. Cet état de l'art permettra de mieux situer l'approche de segmentation que nous avons choisie dans le cadre de cette thèse. Nous détaillerons aussi la chaîne de traitement d'images pondérées en  $T_1$  qui existe dans le logiciel BrainVISA car les résultats de cette chaîne forment un point de départ pour certains outils de segmentation automatique, dont l'approche que nous avons proposée.

**Mots clés :** recalage, atlas, segmentation, approche iconique, descripteurs de forme, intensité.

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. Tout d'abord nous détaillerons la chaîne de traitement d'images pondérées en  $T_1$  intégrée au logiciel BrainVISA dans la section 5.1. Ensuite nous présenterons quelques méthodes de recalage d'images cérébrales dans la section 5.2. Nous détaillerons dans la section 5.3 les méthodes de construction d'atlas en citant les atlas les plus utilisés dans la littérature. Enfin, nous nous focaliserons dans la section 5.4 sur les différentes méthodes qui ont été proposées pour segmenter automatiquement les structures cérébrales profondes.

## 5.1 CHAÎNE DE TRAITEMENT D'IMAGES $T_1$ DE BRAINVISA

---

La majorité des approches qui se sont intéressées à la segmentation de structures profondes l'ont fait à partir d'images pondérées en  $T_1$ . Ces images nécessitent souvent des pré-traitements et des corrections avant de procéder à l'étape de recalage ou de segmentation. Une des corrections indispensables pour exploiter efficacement les images dotées d'un contraste  $T_1$  reste la correction du biais. Ce biais résulte d'une inhomogénéité spatiale à la fois du champ d'excitation radiofréquence et du profil de réception de l'antenne en réseau utilisée et se traduit par une variation relativement basse fréquence du niveau de gris pour un même tissu en fonction de sa localisation

spatiale. Il est donc nécessaire de le corriger si l'on souhaite ensuite extraire des structures du cerveau en exploitant l'intensité des images.

Plusieurs suites logicielles offrent des outils permettant de corriger ce biais d'intensité et d'analyser les données anatomiques pondérées en  $T_1$  : BrainVISA, Freesurfer, SPM, etc... Nous nous intéresserons dans ce qui suit à la chaîne de traitement d'images pondérées en  $T_1$  de la suite logicielle BrainVISA développée depuis plus de 15 ans au sein du laboratoire de traitement des images du centre NeuroSpin et que nous avons utilisée dans le cadre de cette thèse. Nous ne détaillerons pas toutes les étapes mais nous nous contenterons d'expliquer les étapes dont les résultats font partie des données de départ des méthodes de segmentation des structures profondes proposées dans le cadre de cette thèse. Cette section s'inspire des articles de Jean-François Mangin, des descriptions de ses travaux présentes dans les thèses de [Poupon, 1999b; Tucholka, 2010] et de l'aide sur le logiciel BrainVISA disponible sur le site internet <http://www.brainvisa.info>.

### 5.1.1 Correction du biais

Il existe différentes sources d'inhomogénéités dans l'intensité des images [Simmons et al., 1994]. Plusieurs causes peuvent être corrigées avec de bonnes calibrations. Cependant, certaines inhomogénéités spatiales de l'excitation dépendent notamment de la géométrie du sujet. Elles peuvent être corrigées soit par une mesure du champ RF  $B_1$ , soit par des corrections de l'intensité de l'image reposant sur du traitement de l'image *a posteriori*. [Mangin, 2000] a proposé une méthode de correction du biais fondée sur la mesure de l'entropie de l'image. En effet, selon [Mangin, 2000] une entropie faible correspond à une image où chaque classe de tissu est représentée par un pic étroit de l'histogramme. Lorsque l'image est biaisée spatialement, ces pics s'élargissent et l'entropie augmente. La mesure de l'entropie de l'image peut donc être utilisée comme critère de qualité à minimiser pour corriger le biais. Dans l'approche proposée par [Mangin, 2000], l'intensité de l'image observée en un point  $x$  est représentée comme le produit d'une intensité intrinsèque au tissu  $I$  et d'un biais spatial  $F$ , auquel s'ajoute un bruit  $N$  propre à la RMN. La restauration de l'image consiste à rechercher et estimer le biais  $F$  en faisant l'hypothèse que le champ correctif doit maximiser un critère de qualité de l'image intrinsèque. Ce critère de qualité utilise la mesure de l'entropie de l'image. La figure 5.1 montre un exemple de correction du biais sur une image pondérée en  $T_1$ . Dans l'image non corrigée du biais représentée dans 5.1(a), il y a une nette différence d'intensité au sein de la substance blanche selon qu'elle est située en bas ou à l'avant de l'image. Après application de la correction proposée par [Mangin, 2000], une intensité uniforme, pour chaque tissu, est observée sur l'ensemble de l'image.

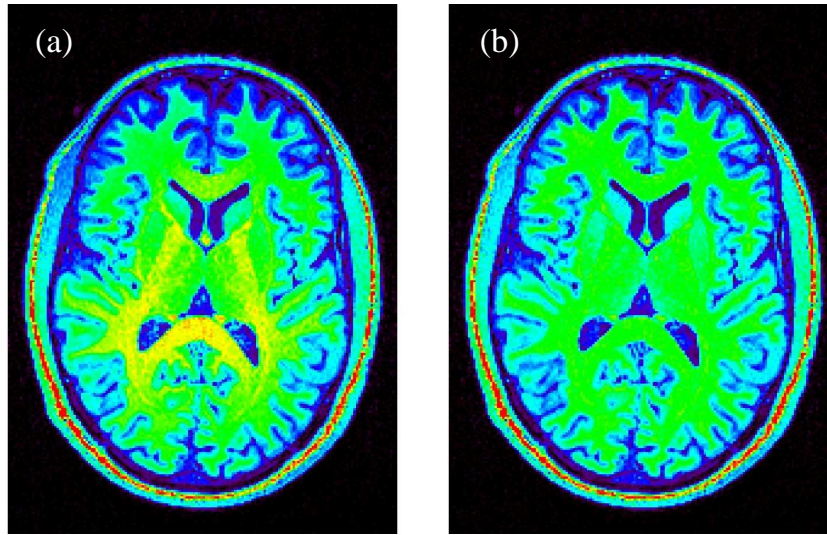


FIG. 5.1: *Correction du biais dans BrainVISA. (a) Image non corrigée du biais. (b) Image corrigée du biais.*

### 5.1.2 Analyse d'histogramme

La forme de l'histogramme d'une image pondérée en  $T_1$  est variable comme le montre la figure 5.2. Il contient généralement entre trois et cinq pics. La substance

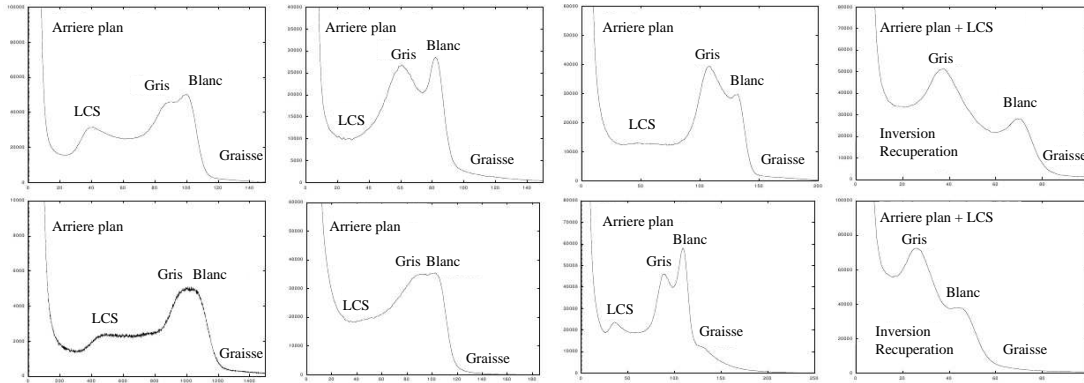


FIG. 5.2: *Variabilité de l'histogramme d'une image pondérée en  $T_1$  selon différentes séquences et différents paramètres d'acquisition. Figure adaptée de [Mangin et al., 1998]*

blanche, la substance grise et le fond correspondent chacun à un pic. La détection de ces pics est nécessaire pour plusieurs applications dont la segmentation du masque du cerveau qui sera détaillée dans la sous section 5.1.3 mais également les outils de segmentation automatique des structures profondes que nous avons développés dans le cadre de cette thèse et que nous détaillerons dans les chapitres 6 et 7.

La méthode d'analyse d'histogramme proposée par [Mangin et al., 1998] utilise une analyse linéaire de l'espace des échelles des dérivées premières et secondes de l'histogramme. Elle part du principe que les modes de la substance blanche et de la

substance grise recherchés sont des bosses qui ressemblent à des gaussiennes mais qui ne le sont pas à cause du volume partiel, de la non stationarité du signal et de plusieurs autres artéfacts de l'IRM. Ces bosses ont cependant en commun avec les gaussiennes une signature particulière dans l'espace des échelles. Dans l'heuristique utilisée, un lissage gaussien est appliqué à l'histogramme pour passer d'une échelle à l'autre jusqu'à ce que seuls les pics les plus importants restent visibles. L'évolution de l'histogramme dans l'espace des échelles est interprétée à partir du suivi des extremas de certaines dérivées. Le fait qu'un pic isolé soit doté d'une signature caractéristique dans le monde des trajectoires des extremas permet d'isoler les pics de manière très robuste. La figure 5.3 montre un exemple d'analyse espace échelle de l'histogramme illustrant l'évolution des valeurs  $D1M, D1m, D2M, D2m$  où  $DiM$  et  $Dim$  désignent respectivement un maximum et un minimum de la dérivée  $i^{eme}$  d'une gaussienne. L'analyse de cette évolution permet de détecter les valeurs  $smin$

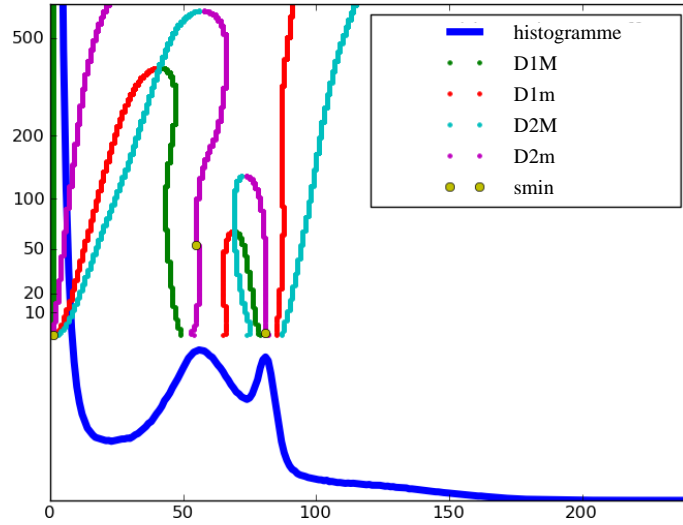


FIG. 5.3: Analyse espace échelle de l'histogramme et détection des pics de substance blanche et de substance grise. Image obtenue avec BrainVISA sur un sujet de test.

qui correspondent aux pics de l'histogramme. Nous récupérerons les valeurs des pics de substance blanche et de substance grise comme moyennes d'intensité de la substance blanche et de la substance grise respectivement. Les écarts types sont estimés à partir des échelles correspondants aux valeurs  $smin$ .

### 5.1.3 Masque du cerveau

La méthode de segmentation du cerveau de BrainVISA est composée de plusieurs étapes [Mangin et al., 1998] qui sont représentées dans la figure 5.4. Tout d'abord un seuillage de l'image est appliqué à partir des résultats obtenus dans l'étape de l'analyse d'histogramme. Cette binarisation de l'image garde les connexions entre le cerveau et les structures environnantes à l'instar des méninges, des yeux et des si-

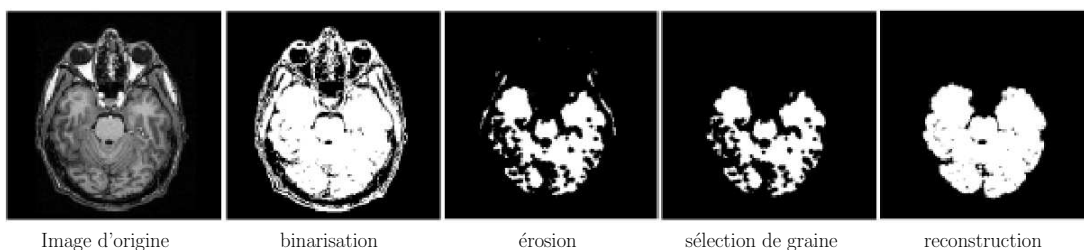


FIG. 5.4: *Etape de segmentation du cerveau dans BrainVISA. Image adaptée de [Mangin et al., 1998].*

nus, d'où la nécessité de traitements supplémentaires. L'image est dans un premier temps érodée pour couper les connexions qui restent. Ensuite, la plus grande composante connexe est sélectionnée comme graine du cerveau et le masque du cerveau est récupéré en procédant à une dilatation géodésique de la graine de départ. La taille de l'élément structurant de l'érosion ou de la dilatation a une influence sur le résultat obtenu.

## 5.2 RECALAGE D'IMAGES CÉRÉBRALES

Dans les études reposant sur des bases de données anatomiques acquises sur plusieurs sujets, il est nécessaire à la fois de comparer les images d'un même sujet acquises avec différentes modalités ou différents contrastes et de placer les différents sujets dans un même référentiel pour pouvoir les comparer. Chacune de ces étapes nécessite du recalage d'images. Il existe différentes méthodes de recalage dont [Maintz and Viergever, 1998] proposent une classification en fonction de plusieurs critères qui sont résumés dans le tableau 5.1. Dans la méthode de segmentation dé-

1	Dimensionnalité	2D/2D, 2D/3D, 3D/3D, temps
2	Nature des données	amers, marqueurs, intensité de l'image
3	Nature de la transformation	rigide, affine, projection, non-rigide
4	Domaine de la transformation	transformation globale, locale
5	Interactivité	interactif, automatique
6	Optimisation	descente de gradient, recherche exhaustive
7	Modalités impliquées	monomodal, multi-modal
8	Sujet	intra-patient, inter-patient, atlas

TAB. 5.1: *Critères de classement des méthodes de recalage selon [Maintz and Viergever, 1998]. La dernière colonne donne des exemples pour chaque critère. Tableau adapté de [Somphone, 2006].*

veloppée dans le cadre de cette thèse, nous utilisons un recalage visant à apparier des amers du cerveau. Cependant, pour assurer une bonne compréhension de l'état



de l'art sur les méthodes de segmentation des structures profondes décrites dans la section 5.4, nous détaillerons dans ce qui suit le recalage iconique qui est fondé sur l'intensité des données d'IRM. Les données que nous manipulons étant de nature tridimensionnelle, le recalage utilisé sera volumique. Nous classerons les méthodes de recalage selon le type de transformation appliqué, en recalage affine et recalage non affine.

### 5.2.1 Recalage affine

Le recalage affine est composé d'une translation, d'une rotation, d'une homothétie et d'un cisaillement. Il contient au total 12 degrés de liberté. Lorsqu'on n'applique pas d'homothétie et pas de cisaillement, le recalage est qualifié de rigide. Il possède alors uniquement 6 degrés de liberté. Pour recaler deux images entre elles, il faut définir un critère de similarité et faire varier les variables associées aux différents degrés de liberté du recalage jusqu'à optimiser le critère de similarité. Plusieurs critères de similarité utilisables sont :

- le coefficient de corrélation : bien qu'ayant été utilisé dans de nombreuses études [Brown, 1992], ce critère présente l'inconvénient d'être très sensible à la variabilité locale des niveaux de gris des images à apparier et nécessite que les intensités des 2 images à recaler soient liées par une relation linéaire.
- l'information mutuelle : c'est une des mesures de similarité les plus populaires. Elle ne repose sur aucune hypothèse concernant la relation entre les deux images, ni en terme de corrélation ni de corrélation fonctionnelle. Elle mesure uniquement la dépendance statistique entre les images [Wells et al., 1996]. Un des inconvénients de cette mesure est qu'elle ne tient pas compte de la notion de proximité dans l'espace des intensités.
- le rapport de corrélation : c'est une mesure de dépendance statistique entre images [Roche et al., 1998] qui fournit de meilleurs résultats que l'information mutuelle dans certains cas où les images présentent de fortes distorsions.

### 5.2.2 Recalage non affine

Le recalage non affine peut compter un nombre quelconque de degrés de liberté. Une transformation non affine est dite "paramétrique" lorsqu'elle peut s'exprimer en un nombre fini de paramètres et "libre" dans le cas contraire [Dauguet, 2005]. Les transformations non affines peuvent être divisées en différentes catégories selon les méthodes utilisées pour calculer le champ de déformation :

- les méthodes dites élastiques sont inspirées de la théorie de la mécanique des milieux continus. Elles calculent un champ de déformation en minimisant simultanément un terme d'attache aux données et une énergie de régularisation [Davatzikos et al., 1996].



- les méthodes fluides minimisent alternativement ces deux termes entraînant ainsi des déformations plus lisses mais plus précises [Christensen, 1999].

## 5.3 ATLAS ET TEMPLATES DU CERVEAU

Dans la plupart des études, il est nécessaire de procéder à des confrontations ou des comparaisons des statistiques avec un "sujet moyen" censé représenter soit une population de sujets sains, soit une population spécifique (patients, etc...). Ces sujets de référence sont classiquement mis à disposition sous forme d'atlas numériques par les acteurs de la neuroimagerie. Dans cette section, nous détaillerons les atlas et templates du cerveau couramment utilisés dans la littérature, en précisant leur méthode de construction. Le contenu de cette section s'inspire de la revue [Gholipour et al., 2007]. Les termes **atlas** et **template** sont souvent utilisés comme équivalents dans la littérature mais cela peut être utile de les différencier selon leurs applications respectives. Le terme "atlas du cerveau" désigne un cerveau structurel standard qui contient normalement des coordonnées et des étiquettes anatomiques, fonctionnelles ou cytoarchitectoniques. Le terme "template du cerveau" quant à lui désigne un type d'atlas du cerveau qui n'a pas besoin d'avoir des étiquettes ou de contenir des informations fonctionnelles et anatomiques en chaque voxel. Ils sont souvent utilisés comme des images références pour des études de groupes.

### 5.3.1 Atlas de Talairach et Tournoux

C'est vers les années 1990 que Talairach et Tournoux [Talairach and Tournoux, 1988, 1993] ont construit l'atlas stéréotaxique du cerveau humain qui fait aujourd'hui référence, en partant d'une étude *post-mortem* du cerveau d'une femme âgée d'une soixantaine d'années. Cet atlas repose sur certains amers peu variables entre les individus, repérés dans le plan inter-hémisphérique :

- l'intersection de la commissure antérieure avec le plan inter-hémisphérique (CA).
- l'intersection de la commissure postérieure avec le plan inter-hémisphérique (CP).
- un point quelconque du plan inter-hémisphérique (IH).

A partir de la connaissance du plan inter-hémisphérique et des points CA et CP, il est possible de définir le plan perpendiculaire au plan inter-hémisphérique passant par CA et CP appelé couramment plan CA-CP, ainsi que les plans contenant CA et CP respectivement et orthogonaux à la droite (CA,CP), appelés plans VCA et VCP respectivement (figure 5.5). Ces amers associés à une boîte englobant le cerveau sur lequel est définie une grille cartésienne forment l'espace dit de "Talairach" qui a longtemps été et reste encore, considéré comme un repère standard vers lequel les images de différents sujets peuvent être alignés [Kruggel and von Cramon, 1999; Lancaster and Fox, 2000].

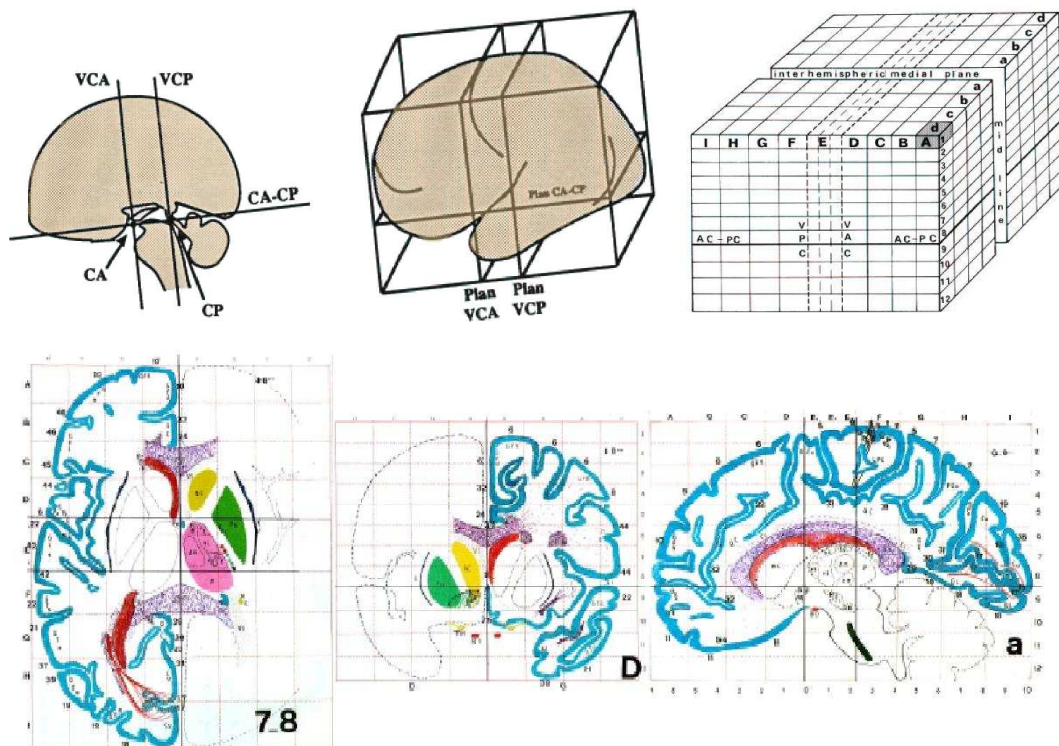


FIG. 5.5: *Atlas de Talairach et Tournoux. Figure adaptée de [Poupon, 1999b] et [Talairach and Tournoux, 1988].*

### 5.3.2 Atlas numériques du cerveau

L'essor de l'informatique et du traitement de l'image a rendu possible la création d'atlas numériques servant de "repères standard" permettant la mise en correspondance des cerveaux humains d'une étude anatomique ou fonctionnelle. Parmi les atlas numériques les plus employés dans le domaine des neurosciences, citons le "Harvard Brain Atlas" [Kikinis et al., 1996], le "Montreal Neurological Institute's (MNI)" [Mazziotta, 2001] et le "Cerefy Neuroradiology Atlas (CNA)" [Nowinski and Belov, 2003] élaborés à partir du recalage de centaines de données IRM pondérées en  $T_1$  du cerveau de sujets sains vers l'espace standard de coordonnées de Talairach décrit lors de la section précédente. Un travail laborieux a ensuite été mené qui permet d'adjoindre à ces atlas un étiquetage anatomique et fonctionnel qui permet d'associer à chaque voxel de l'atlas numérique considéré une appartenance à une entité anatomique spécifique ou à une aire fonctionnelle particulière. Il est évident que la précision de l'atlas ainsi constitué dépend d'une part de la robustesse de la technique de recalage mise en oeuvre (rigide, affine, élastique) et d'autre part de la variabilité anatomo-fonctionnelle inter-individuelle à l'échelle d'un groupe de sujets. Cette dernière reste importante, ce qui a conduit la communauté des neurosciences à vouloir désormais substituer aux atlas numériques simples du cerveau des atlas numériques probabilistes capables de traduire cette variabilité anatomique et fonctionnelle.

### 5.3.3 Atlas probabilistes du cerveau

Il existe deux approches de construction d'un atlas probabiliste : une méthode considérant le niveau de gris de l'image pondérée en  $T_1$  comme variable aléatoire, et une méthode construisant une probabilité d'appartenance à une classe à partir de sujets préalablement étiquetés. La première approche reste très dépendante de la variabilité anatomique inter-individuelle qui conduit à l'obtention de distributions "plates" à l'endroit des structures corticales et sous corticales les plus variables reflétant le "flou" induit par le recalage peu robuste à modéliser cette variabilité. Les approches fondées sur l'étiquetage consistent quant à elles à étiqueter manuellement ou automatiquement des structures cérébrales chez plusieurs sujets et à calculer à chaque position la proportion de sujets attribués à une étiquette donnée. Le succès d'un atlas probabiliste du cerveau repose sur la diversité des échantillons de sujets utilisés et sur sa méthode de construction [Fox et al., 1999]. Dans ce travail de thèse, nous avons choisi de calculer un atlas probabiliste en utilisant un étiquetage des structures profondes comme nous le décrirons dans les sous sections 6.1.3 et 7.1.3.

### 5.3.4 Atlas déformables

Les atlas déformables du cerveau peuvent être transformés de manière élastique vers l'anatomie de cerveaux individuels en utilisant une technique de recalage non rigide [Thompson et al., 2000; Gansser et al., 2004]. Ils sont généralement utilisés pour segmenter des structures peu variables entre les individus [Pohl et al., 2006]. Ils peuvent aussi être utilisés pour segmenter des sous-territoires fonctionnels non visibles avec l'IRM conventionnelle, comme proposé par [Yelnik et al., 2007; Bardin et al., 2009] qui ont construit un atlas déformable des noyaux gris centraux et de leurs sous-territoires fonctionnels en utilisant des données histologiques. La précision obtenue avec l'utilisation de tels atlas dépend de la méthode de recalage utilisée pour la mise en correspondance de l'atlas sur les sujets à étudier.

### 5.3.5 Templates de MNI/ICBM

Les templates du cerveau peuvent être vus comme une sous classe des atlas du cerveau et sont utilisés comme référence pour aligner différents sujets dans une étude de groupe. Lorsque le template est obtenu en moyennant les cerveaux de différents sujets, il est appelé template moyen du cerveau. Le MNI a créé un template du cerveau appelé MNI305 à partir d'un moyennage d'un grand nombre de cerveaux [Evans et al., 1994]. L'ICBM (pour International Consortium for Brain Mapping) a par la suite adopté un template appelé ICBM152 obtenu en utilisant un recalage affine à 9 paramètres de 152 cerveaux normaux vers le template MNI305 [Mazziotta et al., 1995]. Ce template de l'ICBM est utilisé dans plusieurs logiciels d'analyse d'images tels que AFNI (pour Analysis and visualization of Functional magnetic resonance

NeuroImages, <http://afni.nimh.nih.gov/afni>), SPM (pour Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) et FSL (pour FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

## 5.4 SEGMENTATION DE STRUCTURES CÉRÉBRALES PROFONDES

Les premiers travaux de segmentation des structures de l'encéphale ont eu pour premier objectif de séparer le tissu cérébral en 3 catégories : substance blanche, substance grise et LCS. La segmentation de structures anatomiques telles que les ventricules et les noyaux gris centraux s'est avérée plus difficile car l'intensité ne suffit pas à les caractériser [Fischl, 2002]. Leur reconnaissance nécessite l'introduction de caractéristiques de plus haut niveau tels que des *a priori* de forme ou des *a priori* sur leur localisation dans le cerveau. De nombreuses approches ont été développées dont [Lecoeur, 2007] donne une revue assez exhaustive. Même s'il est difficile de classer ces approches en catégories, nous avons tenté dans le tableau 5.2 de définir quelques critères les distinguant et en particulier, nous avons distingué dans la revue suivante les méthodes fondées sur l'utilisation d'un *a priori* issu d'un atlas de celles qui n'en utilisent pas.

1	contraste utilisé	$T_1, T_2, T_2^*, DW$
2	type d'approche	croissance de régions, méthode de classification, recalage avec un atlas
3	utilisation d'atlas	non / oui (mono-sujet, multi-sujets)
4	type d' <i>a priori</i>	atlas, critères de forme, intensité, forme et intensité
5	type de données	contour ou région d'intérêt, surfacique ou volumique
7	structures à segmenter	ventricules, noyaux gris, hippocampe, amygdale

TAB. 5.2: Critères de classement des méthodes de segmentation de structures profondes.

### 5.4.1 Méthodes fondées sur un atlas

Les méthodes fondées sur un atlas sont les premières approches qui ont été proposées pour la segmentation de structures profondes [Collins, 1995; Iosifescu et al., 1997]. Dans un premier temps, ces approches n'utilisaient qu'un seul sujet comme atlas, avant l'introduction d'atlas construits à partir de plusieurs sujets pour mieux refléter la variabilité inter-individuelle. Plus récemment, des méthodes couplant des informations provenant de plusieurs atlas ont fait leur apparition. Nous séparerons

dans ce qui suit les méthodes reposant sur un seul atlas des méthodes utilisant différents atlas.

## Méthodes reposant sur un atlas unique

Il existe différentes méthodes de segmentation reposant sur un atlas unique. Ces méthodes diffèrent selon la méthode de construction de l’atlas, le type de recalage utilisé et le cadre dans lequel les informations provenant de l’atlas sont utilisées dans le processus de segmentation.

Les premières méthodes de segmentation de structures profondes à partir d’un seul atlas utilisaient comme atlas un sujet modèle manuellement étiqueté. L’étape de segmentation se résumait à un recalage entre l’atlas et le sujet à segmenter et à appliquer ce recalage à l’image des étiquettes [Collins, 1995; Iosifescu et al., 1997; Bhattacharjee et al., 2008] pour obtenir la segmentation recherchée. La précision de la segmentation dans ce type de méthodes est corrélée avec le nombre de degrés de liberté du recalage comme l’ont montré [Klein et al., 2009]. L’inconvénient majeur de ce type d’approches reste qu’elles reposent sur l’anatomie d’un unique sujet et que l’anatomie d’un sujet n’est pas représentative de l’anatomie de tous les autres.

Bien que reposant sur un seul atlas, certaines approches plus récentes ont mieux tenu compte de la variabilité inter-individuelle en construisant des atlas moyens ou des atlas probabilistes à partir de plusieurs individus comme nous l’avons détaillé dans la section 5.3. Dans ce genre d’approches, le sujet à segmenter n’est plus recalé avec un atlas individuel mais avec un atlas moyen représentant différents sujets. La transformation obtenue en recalant le sujet à l’atlas moyen est utilisée pour recaler les cartes de probabilités obtenues à partir des différents sujets vers le repère du sujet à segmenter et à effectuer un seuillage de ces cartes [Gouttard et al., 2007]. La précision des résultats dans ce genre de cas repose essentiellement sur la précision du recalage entre le sujet et l’atlas moyen et dépend aussi d’un seuil fixé sur les valeurs de probabilité. Pour combiner les informations d’intensité et de probabilité, il faut les intégrer soit dans le cadre d’un modèle déformable [Wu et al., 2006; Chupin et al., 2009] ou dans un cadre bayésien [Fischl, 2002; Pohl et al., 2006; Scherrer et al., 2008]. Les informations de probabilité peuvent aussi être combinées à une méthode de classification [Zhou and Rajapakse, 2005; Bazin and Pham, 2008].

Dans certaines approches, l’atlas probabiliste sert uniquement à initialiser la segmentation qui est par la suite effectuée en utilisant un modèle d’apparence [Babalola et al., 2007] qui permet de détecter les variations de forme et d’intensité par rapport à une base d’apprentissage, ou un modèle déformable paramétrique contenant des *a priori* de forme et de distance entre structures [Pitiot et al., 2004].



## Méthodes reposant sur plusieurs atlas

L'approche la plus élémentaire dans la segmentation à partir de plusieurs atlas consiste à définir un critère de ressemblance entre sujets et choisir l'atlas préalablement étiqueté qui ressemble le plus au sujet à segmenter [Barnes et al., 2008]. La segmentation se ramène donc à un recalage entre l'image d'étiquette de l'atlas le plus proche et le sujet d'intérêt.

D'autres approches plus élaborées rajoutent une notion de fusion-décision en combinant les résultats de segmentations obtenus à partir de différents atlas. La fusion-décision compense les erreurs provenant d'atlas uniques et du recalage, et fournit donc une segmentation qui est plus proche de la réalité que les segmentations obtenues à partir des différents atlas pris séparément [Heckemann et al., 2006]. Cette approche est souvent désignée sous le nom de fusion d'étiquettes.

Ce type d'approche a été utilisé pour segmenter des structures cérébrales aussi bien chez des enfants [Gousias et al., 2008] que chez des adultes sains [Collins and Pruessner, 2010] et des adultes souffrant de pathologies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer [Sabuncu et al., 2010; Lötjönen et al., 2010; Leung et al., 2010; Coupé et al., 2011].

[Aljabar et al., 2009] ont rajouté à cette approche, une notion de présélection de templates qui améliore nettement les résultats de segmentation puisque les templates sélectionnés pour être utilisés dans la segmentation sont déjà suffisamment proches de l'anatomie du sujet en question. Quelques variantes ont aussi été proposées pour la fusion d'étiquettes en l'intégrant dans un contexte probabiliste [Sabuncu et al., 2010] ou en affectant un poids à chaque échantillon calculé à partir d'un critère de similarité locale de l'intensité [Coupé et al., 2011]. Certains ont proposé une optimisation considérable de temps de calcul pour ce type d'approche en calculant la différence d'intensité d'images normalisées à la place de l'information mutuelle dans l'étape de recalage [Lötjönen et al., 2010].

### 5.4.2 Méthodes sans atlas

Plusieurs approches n'utilisent pas d'atlas pour contraindre la segmentation des structures cérébrales. Ces méthodes compensent généralement l'absence d'atlas par l'introduction d'*a priori* caractéristiques des structures à segmenter ou des étapes d'initialisation manuelle. La manière dont ces *a priori* sont introduits dans la technique de segmentation ainsi que le type de segmentation choisie (modèle déformable, algorithme de classification, etc...) différencient ces approches, comme nous allons l'étudier dans ce qui suit. [Poupon, 1999b] a été un des premiers à proposer un modèle déformable paramétrique pour segmenter les noyaux gris et les ventricules. Dans ce modèle, les contours des régions évoluent en compétition et de manière homotopique. Il a défini des *a priori* d'intensité à partir de l'analyse de l'histogramme décrite dans 5.1.2 et a caractérisé la forme des structures par des invariants de moment. D'autres

approches ont depuis utilisé les modèles déformables paramétriques [Colliot et al., 2006; Chupin et al., 2007; Corso et al., 2007]. Ce qui différencie ces méthodes c'est à la fois le type d'information *a priori* utilisé (intensité, forme, etc...) et le type de méthode de minimisation utilisées (ICM, recuit simulé, graph cuts...).

Certains groupes ont plutôt opté pour une approche par modèles déformables géométriques ou par courbe de niveau (levels sets) pour injecter des informations *a priori* sur la forme et l'intensité des objets ainsi que des informations provenant de l'image à segmenter [Yang and Duncan, 2004]. Des méthodes telles que la méthode AAM (pour Active Appearance Model) ont aussi été appliquées à la segmentation des structures cérébrales [Patenau et al., 2011] et quelques nouvelles approches telles que l'ACM (pour Auto Context Model) fondées sur le choix d'un classifieur ont aussi été proposées [Morra et al., 2008].

## 5.5 CONCLUSION

---

Au cours de ce chapitre, nous avons vu qu'il est primordial de corriger les données IRM pondérées en  $T_1$  du biais d'intensité dont elles souffrent avant de chercher à segmenter les structures cérébrales qu'elles révèlent. Ensuite, nous avons décrit les méthodes de recalage qui permettent d'apparier les sujets entre eux, en soulignant les limites de chacune des méthodes. Nous avons également introduit la notion d'atlas, essentielle en neurosciences, qui représente le sujet "moyen" et nous avons détaillé les différentes techniques de construction d'atlas ainsi que les principaux atlas du cerveau à disposition sous forme numérique. Enfin, nous avons présenté une revue des techniques de segmentation des structures cérébrales, en précisant les forces et faiblesses des diverses approches publiées dans la littérature. Ce chapitre a donc constitué une introduction aux prérequis nécessaires aux développements que nous avons menés au sujet de 2 nouvelles approches de segmentation des ventricules cérébraux et des noyaux gris centraux, que nous présenterons au cours des chapitres 6 et 7 respectivement.

# SEGMENTATION AUTOMATIQUE DES VENTRICULES CÉRÉBRAUX

## Contents

---

<b>6.1 Apprentissage</b>	<b>108</b>
6.1.1 Transformation vers le référentiel de Talairach	109
6.1.2 Détection automatique de CA et CP	112
6.1.3 Construction d'un atlas probabiliste	122
<b>6.2 Segmentation</b>	<b>122</b>
6.2.1 Seuillage des niveaux de gris	122
6.2.2 Extraction et étiquetage des ventricules	124
<b>6.3 Résultats</b>	<b>124</b>
6.3.1 Critères de validation	125
6.3.2 Résultats sur la base test de sujets sains	126
6.3.3 Résultats sur la base de patients atteints de CADASIL	128
<b>6.4 Limites et améliorations futures</b>	<b>130</b>
6.4.1 Taille de la base de données d'apprentissage	130
6.4.2 Segmentation des cornes	130
6.4.3 Bords du troisième ventricule	131
<b>6.5 Conclusion</b>	<b>131</b>

---



Ce travail de thèse s'intéresse à l'étude des connexions anatomiques des noyaux gris centraux en commençant par leur segmentation automatique. Ces noyaux sont situés près des ventricules qui peuvent être plus facilement détectés dans une image IRM puisqu'ils sont très contrastés. Nous proposons dans ce chapitre une approche pour segmenter rapidement les ventricules cérébraux à partir d'images pondérées en  $T_1$ . Cette approche repose sur 2 étapes, l'une d'apprentissage et l'autre de segmentation. La méthode d'apprentissage vise à construire un atlas probabiliste des ventricules dans le référentiel commun de Talairach. Dans ce but, nous avons proposé une méthode de détection automatique de 3 points de repère : CA, CP et IH. Cette méthode servira aussi par la suite pour la construction d'un atlas des noyaux gris centraux. L'étape de segmentation utilise une analyse robuste de l'histogramme pour effectuer un seuillage des niveaux de gris de l'image. Bien que le but principal de cette segmentation des ventricules soit d'aider à localiser les noyaux gris, elle peut aussi être utilisée pour d'autres applications puisque la mesure de la volumétrie des ventricules peut constituer un biomarqueur dans nombre de pathologies cérébrales. Nous avons testé, dans le cadre de cette thèse, les résultats de notre méthode de segmentation sur des patients atteints de la maladie CADASIL (pour Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) forme de démence vasculaire sous-corticale accompagnée d'un élargissement des ventricules.

**Mots clés :** ventricules cérébraux, segmentation, atlas probabiliste, analyse d'histogramme, seuillage.

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. L'étape d'apprentissage est détaillée dans la section 6.1. L'étape de segmentation rapide des ventricules est ensuite présentée dans la section 6.2. Les résultats de la segmentation des ventricules pour des sujets sains et des sujets CADASIL sont présentés dans la section 6.3. Enfin une présentation des limites de cette approche et quelques propositions d'amélioration sont faites dans la section 6.4.

## 6.1 APPRENTISSAGE

---

Nous proposons dans ce chapitre une méthode de segmentation des quatre ventricules du cerveau (le ventricule latéral gauche (VLG), le ventricule latéral droit (VLD), le troisième ventricule (3V) et le quatrième ventricule (4V)) à partir de l'analyse de l'intensité de données anatomiques pondérées en  $T_1$ . Les ventricules constituent un espace renfermant du liquide cébrospinal (LCS), comme nous l'avons vu dans la section 3.2. Le LCS est caractérisé par un hyposignal dans une IRM pondérée en  $T_1$ . Il est aussi présent à la surface corticale près de la boîte crânienne où il

remplit le fond des sillons comme le montre la figure 6.1, assurant ainsi une fonction d'amortisseur mécanique permettant au cerveau de ne pas subir les chocs au cours des mouvements.

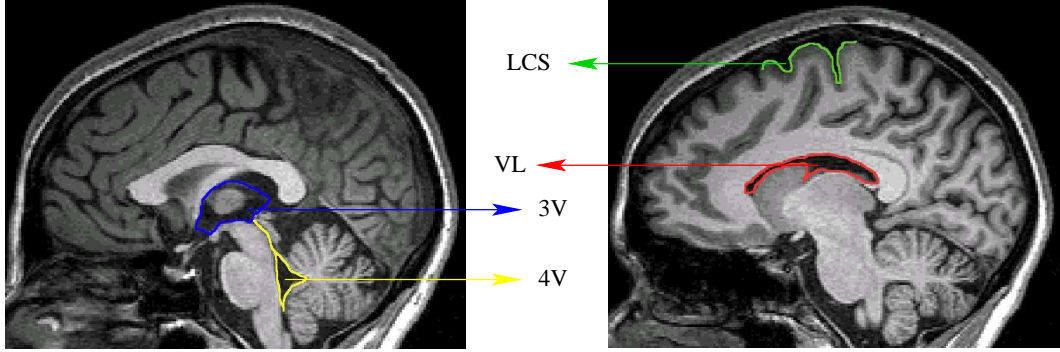


FIG. 6.1: Signal du LCS dans une image pondérée en  $T_1$ .

Un simple seuillage de l'intensité du LCS ne suffit malheureusement pas à isoler les ventricules et il est nécessaire de mettre en place un outil plus robuste. Nous avons choisi de reposer notre analyse sur la construction d'un atlas probabiliste qui permet de définir une carte de probabilité d'appartenance à l'un des ventricules pour chaque voxel du cerveau. Cet atlas doit être construit dans un référentiel commun et nous avons choisi pour cela le référentiel de Talairach [Talairach and Tournoux, 1988, 1993] décrit dans la section 5.3.1. La construction de l'atlas nécessite de calculer pour chaque sujet la transformation qui permet de passer du repère du sujet vers le repère de Talairach.

### 6.1.1 Transformation vers le référentiel de Talairach

Chaque sujet doit être transformé dans le référentiel de Talairach. Le calcul de la transformation rigide associée repose sur un certain nombre de résultats préliminaires : la connaissance d'un masque du cerveau qui permet de délimiter la boîte englobante et donc d'estimer les facteurs de mise à l'échelle, et la connaissance des 3 points CA, CP et IH tels que définis par Talairach et présentés en section 5.3.1. Dans notre cas, la segmentation du cerveau a été obtenue en utilisant la méthode développée par [Mangin et al., 1998], décrite en 5.1.3, et intégrée dans la chaîne de traitements anatomiques  $T_1$  de la suite logicielle BrainVISA, réalisant au préalable une correction du biais d'intensité et une analyse robuste de l'histogramme des niveaux de gris. La connaissance des 3 amers anatomiques CA, CP et IH permet le calcul de la transformation rigide finale correspondant à l'équation 6.1 et illustrée à l'aide de la figure 6.2.

$$T = T_7 T_6 T_5 T_4 T_3 T_2 T_1 \quad (6.1)$$

$T_1$  est une homothétie qui permet de passer du système de coordonnées "voxels" de l'image au système de coordonnées réelles, et ne dépend donc que de la résolution de l'image. Elle peut être représentée sous forme de la matrice homogène  $T_1$  suivante :

$$T_1 = \begin{pmatrix} \Delta_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \Delta_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \Delta_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.2)$$

où  $\Delta_x$ ,  $\Delta_y$  et  $\Delta_z$  désignent respectivement la résolution en  $x$ , en  $y$  et en  $z$ .

$T_2$  est une translation qui ramène le centre du repère au point CA. Cette translation s'exprime sous la forme de la matrice  $T_2$  suivante :

$$T_2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -x_{CA} \\ 0 & 1 & 0 & -y_{CA} \\ 0 & 0 & 1 & -z_{CA} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.3)$$

où  $x_{CA}$ ,  $y_{CA}$  et  $z_{CA}$  désignent les coordonnées du point CA dans le repère initial de l'image.

$T_3$  est un changement de base de vecteurs qui permet de passer du repère initial au repère  $(\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3)$  pour lequel

$\mathbf{v}_2 = \mathbf{CPCA}$ ,  $\mathbf{v}_3 = \mathbf{CAIH} - (\mathbf{CAIH} \cdot \mathbf{CPCA})\mathbf{CPCA}$  et  $\mathbf{v}_1 = \mathbf{v}_2 \otimes \mathbf{v}_3$ . Ces vecteurs sont par la suite normalisés pour former un trièdre orthonormé. Cette transformation s'écrit sous la forme de la matrice  $T_3$  suivante :

$$T_3 = \begin{pmatrix} v_{1x} & v_{1y} & v_{1z} & 0 \\ v_{2x} & v_{2y} & v_{2z} & 0 \\ v_{3x} & v_{3y} & v_{3z} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.4)$$

La combinaison de  $T_1$ ,  $T_2$  et  $T_3$  permet de ramener le sujet dans le référentiel  $(CA, \mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3)$ . Dans ce nouveau référentiel,  $T_4$  est une homothétie résultant d'une normalisation par la taille du cerveau. Les coefficients de cette homothétie sont calculés à partir du masque du cerveau obtenu par BrainVISA. Ces coefficients sont obtenus à partir des coordonnées  $x_{max}$ ,  $y_{min}$  et  $z_{max}$  qui correspondent respectivement à la coordonnée maximale selon l'axe  $x$ , la coordonnée minimale selon l'axe  $y$  (et maximale en valeur absolue) et la coordonnée maximale sur l'axe  $z$  qui délimitent le cerveau (voir figure 6.2).

Le choix des coordonnées maximales en valeur absolue pour les coordonnées selon l'axe des  $x$  et l'axe des  $y$  permet de ne pas supprimer des parties du cerveau. Le choix de la coordonnée maximale selon l'axe des  $z$  permet quant à lui de s'affranchir du

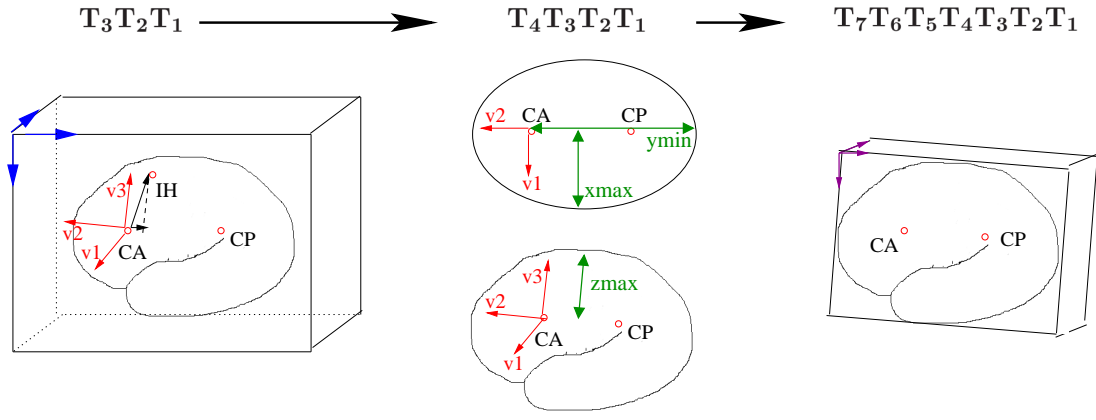


FIG. 6.2: Transformation rigide du repère du sujet vers le repère de Talairach.

cervelet et du cou. Elle s'exprime sous la forme de la matrice suivante :

$$T_4 = \begin{pmatrix} \frac{1}{x_{max}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{|y_{min}|} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{z_{max}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.5)$$

$T_5$  est une homothétie qui redimensionne la boîte du cerveau aux tailles spécifiques dans le repère stéréotaxique de Talairach et fournie dans [Talairach and Tournoux, 1988]. Soient  $x_{CA}^T$ ,  $y_{CA}^T$  et  $z_{CA}^T$  les coordonnées en  $x$ ,  $y$  et  $z$  du point CA dans le référentiel de Talairach. Soit  $N_y$  la taille du cerveau de Talairach en  $y$ . Cette homothétie, qui redimensionne le volume selon les dimensions de la boîte de Talairach, s'écrit sous la forme de la matrice  $T_5$  suivante :

$$T_5 = \begin{pmatrix} x_{CA}^T & 0 & 0 & 0 \\ 0 & N_y - y_{CA}^T & 0 & 0 \\ 0 & 0 & z_{CA}^T & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.6)$$

$T_6$  est une matrice de translation qui ramène le centre du repère au bord de l'image. Elle s'exprime sous la forme :

$$T_6 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -x_{CA}^T \\ 0 & 1 & 0 & -y_{CA}^T \\ 0 & 0 & 1 & -z_{CA}^T \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.7)$$

$T_7$  est le changement de base de vecteurs qui permet de changer le sens des vecteurs et de se ramener à la même convention que le référentiel des données d'entrée. Elle

s'exprime sous la forme :

$$T_7 = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.8)$$

Toutes ces transformations reposent sur la segmentation du cerveau qui est automatique et la sélection des 3 points de repère anatomique : CA, CP et IH. Nous proposons désormais de détecter automatiquement le plan inter-hémisphérique et les coordonnées des points CA, CP et IH.

### 6.1.2 Détection automatique de CA et CP

Ce travail a été réalisé dans le cadre du stage de master de Islem Rekik que j'ai encadré [Rekik, 2009]. Les travaux précédents qui se sont intéressés à la détection automatique de CA et CP sont fondés sur la localisation de structures avoisinant ces points [Han and Park, 2004; Verard et al., 1997; Prakash et al., 2006; Anbazhagan et al., 2006]. La faiblesse de telles approches réside dans leur sensibilité au bruit, aux artéfacts de mouvement et à l'effet du volume partiel. Certaines approches dépendent en plus d'un choix de paramètres et d'un modèle [Ardekania and Bachman, 2009]. Nous proposons dans ce qui suit, une nouvelle méthode de détection automatique des points CA et CP complètement automatique et ne reposant sur aucun modèle. Cette méthode est fondée sur le principe de détection *a contrario* de ces amers à partir d'une mesure de contraste de l'image [Desolneux, 2000; Grosjean et al., 2006; Marrakchi, 2007].

Les trois points que l'on cherche à détecter automatiquement se trouvent dans un même plan, le plan inter-hémisphérique, qui sépare les deux hémisphères cérébraux. C'est pour cela que la première étape de l'algorithme consiste à mettre au point une méthode automatique de détection de ce plan inter-hémisphérique.

#### Détection du plan inter-hémisphérique

Plusieurs méthodes ont été proposées pour la détection du plan inter-hémisphérique [Prima et al., 2000; Liu et al., 2000; Hu and Nowinski, 2003; Stegmann et al., 2005; Anbazhagan et al., 2006]. Toutes ces méthodes reposent sur un critère de symétrie. Elles se différencient par le type de critère de symétrie utilisé : local [Prima et al., 2000; Hu and Nowinski, 2003; Stegmann et al., 2005] ou global [Prima et al., 2000] et la méthode de minimisation utilisée.

La méthode de détection du plan inter-hémisphérique que nous proposons se décompose en plusieurs étapes : une étape de pré-traitements visant à calculer des masques "grossiers" de la substance blanche et du LCS, une étape de caractérisation du plan

inter-hémisphérique grâce à un critère de ressemblance global, et une étape de maximisation du critère de ressemblance.

**Pré-traitements** La détection du plan inter-hémisphérique se fait à partir d'un masque de la substance blanche. Ce masque est obtenu à partir d'un seuillage du niveau de gris de l'image. Le seuil de substance blanche est obtenu à partir de l'analyse de l'histogramme de l'image [Mangin et al., 1998] décrite dans 5.1.2. Le seuil qui a été choisi est égal à :

$$seuil_B = m_G + 1.5\sigma_G \quad (6.9)$$

où  $m_G$  et  $\sigma_G$  désignent respectivement la moyenne et l'écart type du pic de l'histogramme correspondant à la substance grise. Les niveaux de gris de l'image pondérée en  $T_1$  supérieurs au seuil  $seuil_B$  sont considérés comme appartenant à la substance blanche. Ce seuillage aboutit donc à un masque de la substance blanche que nous appellerons  $M_B$ .

L'utilisation d'un masque de LCS accélère l'obtention du plan inter-hémisphérique mais n'est pas indispensable. Le LCS des ventricules a la particularité d'être entouré de substance blanche. Nous avons donc naturellement construit un masque grossier du LCS en remplissant en 2D les trous du masque  $M_B$ , ce qui constitue un second masque binaire  $M_2$  correspondant à la fois aux ventricules et à la substance blanche. Ensuite, l'image pondérée en  $T_1$  a été seuillée en utilisant un seuil  $seuil_L$  égal à :

$$seuil_L = m_G - 1.5\sigma_G \quad (6.10)$$

Ce seuil permet d'isoler le LCS et le fond de l'image. Afin de supprimer le fond, seuls les voxels appartenant au masque  $M_2$  sont pris en compte. Ce processus aboutit au masque grossier des ventricules  $M_L$ .

**Caractérisation du plan inter-hémisphérique** Le plan inter-hémisphérique est par définition le plan qui sépare les deux hémisphères du cerveau. Les deux hémisphères étant très similaires, le plan inter-hémisphérique peut aussi être défini comme étant le plan qui sépare le masque de la substance blanche en deux parties. Le plan inter-hémisphérique peut alors être recherché automatiquement comme étant le plan de symétrie qui maximise un critère de ressemblance entre les deux parties du masque de substance blanche  $M_B$  qu'il sépare. Le critère de ressemblance pour un plan  $P$  est défini comme suit :

$$R_P = \sum_{v \in M_B(v)} M_B(v) \times M_B(S_P(v)) \quad (6.11)$$

où  $v$  désigne un voxel quelconque du cerveau,  $M_B(v)$  désigne la valeur associée au voxel  $v$  dans le masque de la substance blanche et  $S_P(v)$  désigne le symétrique de  $v$  par rapport au plan  $P$ . Quand un point  $v$  appartient à la substance blanche, la valeur de  $M_B(v)$  est égale à 1. Lorsque  $v$  et  $S_P(v)$  appartiennent tous les deux à la substance

blanche, la valeur de  $M_B(v) \times M_B(S_P(v))$  est aussi égale à 1. Lorsque  $P$  sépare la substance blanche en deux parties symétriques, la valeur de  $R_P$  est maximale. Le plan hémisphérique peut alors être obtenu par la recherche du plan  $P$  qui correspond à une valeur de  $R_P$  maximale.

**Maximisation du critère de ressemblance** A partir d'un plan initial  $P_i$ , une série de translations et de rotations est appliquée afin d'aboutir au plan  $P_{IH}$  qui maximise la valeur de  $R_P$ . La maximisation a été faite en utilisant la méthode d'optimisation de Nelder-Mead [Nelder and Mead, 1965], en faisant varier les paramètres  $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y$  et  $\Delta_z$  qui représentent respectivement les angles des rotations du plan  $P$  selon les axes  $x, y$  et  $z$  et les translations selon les axes  $x, y$  et  $z$ . Soit  $a_i x + b_i y + c_i z + d_i = 0$  l'équation du plan initial  $P_i$ . Lorsque ce plan est soumis aux rotations  $R_x, R_y$  et  $R_z$  et aux translations  $T_x, T_y$  et  $T_z$  de paramètres respectifs  $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y$  et  $\Delta_z$ , son équation devient une fonction de ces paramètres. Elle peut s'écrire sous la forme  $P_{i,\alpha_x,\alpha_y,\alpha_z,\Delta_x,\Delta_y,\Delta_z} : \hat{a}x + \hat{b}y + \hat{c}z + \hat{d} = 0$  où :

$$\begin{pmatrix} \hat{a} \\ \hat{b} \\ \hat{c} \\ 1 \end{pmatrix} = R_x R_y R_z \begin{pmatrix} a_i \\ b_i \\ c_i \\ 1 \end{pmatrix} \text{ et}$$

$$\hat{d} = -\hat{a}(x_i + \Delta_x) - \hat{b}(y_i + \Delta_y) - \hat{c}(z_i + \Delta_z) \quad (6.12)$$

$(x_i, y_i, z_i)$  étant les coordonnées d'un point quelconque du plan  $P_i$  et  $R_x, R_y$  et  $R_z$  représentant les matrices homogènes de rotations suivantes :

$$R_x = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha_x) & -\sin(\alpha_x) & 0 \\ 0 & \sin(\alpha_x) & \cos(\alpha_x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, R_y = \begin{pmatrix} \cos(\alpha_y) & 0 & \sin(\alpha_y) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\alpha_y) & 0 & \cos(\alpha_y) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \text{ et}$$

$$R_z = \begin{pmatrix} \cos(\alpha_z) & -\sin(\alpha_z) & 0 & 0 \\ \sin(\alpha_z) & \cos(\alpha_z) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (6.13)$$

Ainsi, le critère  $R_P$  décrit dans l'équation 6.11 peut également s'exprimer en fonction de ces paramètres :

$$R_{P_{i,\alpha_x,\alpha_y,\alpha_z,\Delta_x,\Delta_y,\Delta_z}} = \sum_{v \in M_B(v)} M_B(v) \times M_B(S_{P_{i,\alpha_x,\alpha_y,\alpha_z,\Delta_x,\Delta_y,\Delta_z}}(v)) \quad (6.14)$$



Pour tout voxel  $v$  de coordonnées  $(x, y, z)$ , le symétrique  $S_{P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z}(v)$  de  $v$  par rapport à  $P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z$  a pour coordonnées  $(x', y', z')$  telles que :

$$\begin{aligned} x' &= x + 2d(v, P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) \\ y' &= y + 2d(v, P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) \\ z' &= z + 2d(v, P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) \end{aligned}$$

où  $d(v, P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z)$  est la distance algébrique entre  $v$  et le plan. Elle s'exprime sous la forme :

$$d(v, P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = \frac{\hat{a}x + \hat{b}y + \hat{c}z + \hat{d}}{\sqrt{\hat{a}^2 + \hat{b}^2 + \hat{c}^2}} \quad (6.15)$$

Pour accélérer le processus de maximisation, le plan initial  $P_i$  a été choisi à partir du masque grossier  $M_L$  du LCS calculé dans la phase de pré-traitements. Il correspond au plan sagittal qui contient le plus de LCS. Ce choix se justifie par le fait que le plan sagittal qui contient le plus de LCS correspond à un plan qui coupe un des ventricules latéraux et le troisième ventricule, et qui reste très proche du plan inter-hémisphérique recherché.

Les paramètres  $\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y$  et  $\Delta_z$  qui définissent le plan inter-hémisphérique  $P_{IH}$  vérifient :

$$P_{IH} = \underset{\alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z}{\text{Arg max}} R_{P_i, \alpha_x, \alpha_y, \alpha_z, \Delta_x, \Delta_y, \Delta_z} \quad (6.16)$$

Le processus d'obtention du plan inter-hémisphérique est illustré dans la figure 6.3 et quelques résultats sont présentés dans la figure 6.4. La détection automatique

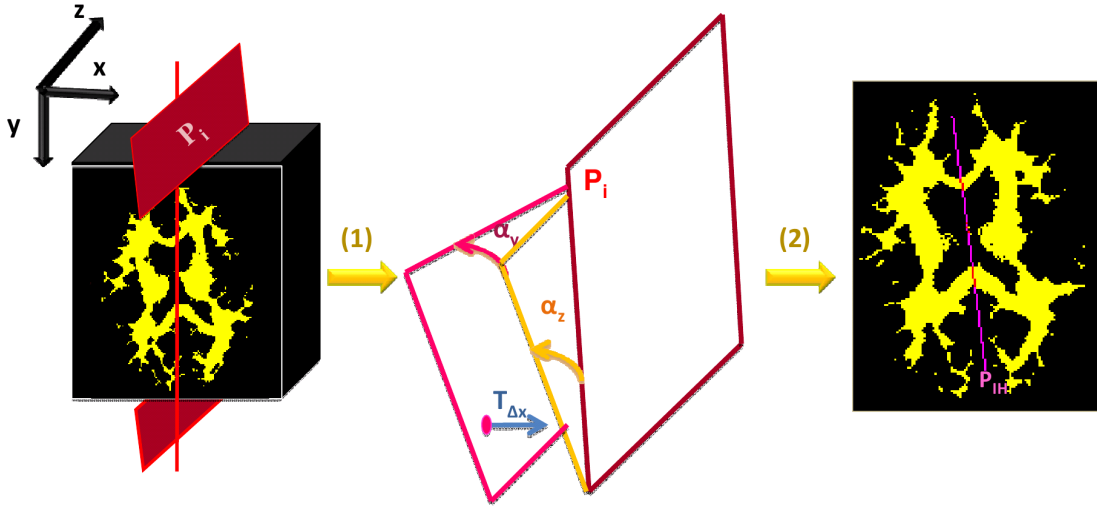


FIG. 6.3: Processus de détection automatique du plan inter-hémisphérique  $P_{IH}$  à partir d'un plan initial  $P_i$  et d'une série de translation et de rotations. Figure adaptée de [Rekik, 2009].

du plan inter-hémisphérique réduit le champ de recherche des points de repère CA et CP à un plan au lieu d'un volume cérébral entier. Leur détection dans ce plan reposera sur leurs caractéristiques anatomiques.



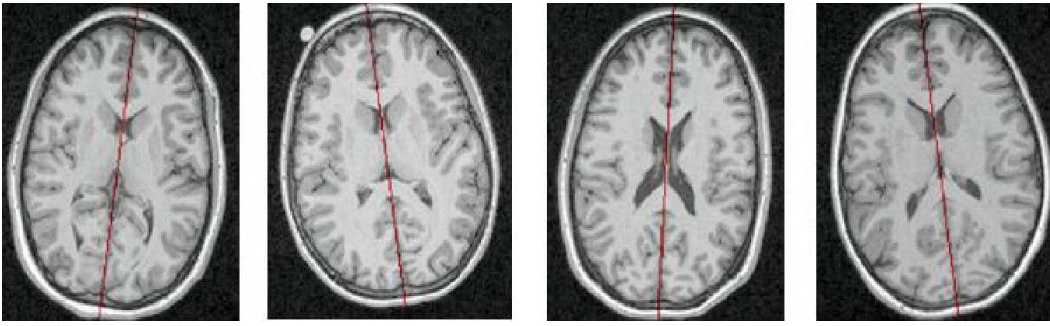


FIG. 6.4: Détection automatique du plan inter-hémisphérique  $P_{IH}$  pour quatre sujets de test. La ligne rouge représente le plan obtenu par maximisation du critère de ressemblance. Figure de [Rekik, 2009].

### Détection *a contrario* des points CA et CP

Les points CA et CP recherchés correspondent respectivement à l'intersection de la commissure antérieure et de la commissure postérieure avec le plan inter-hémisphérique. Ces commissures se manifestent dans une image pondérée en  $T_1$  par deux lignes traversant en avant et en arrière le troisième ventricule. Ces deux lignes font partie de la substance blanche et ont la particularité d'être entourées de substance grise et de LCS. Une mesure appropriée de contraste par rapport aux structures environnantes peut donc permettre de les détecter. Nous proposons dans ce qui suit une méthode de détection de ces structures fondée sur la détection *a contrario* d'objets dans une image.

La méthode de détection *a contrario* a été développée par [Desolneux, 2000]. Le principe de cette méthode repose sur le fait que lorsqu'un observateur regarde une image, il construit d'abord un modèle *a priori* du contenu de l'image, appelé modèle naïf. Ce modèle intègre le niveau de bruit de l'image. En présence d'un objet, l'observateur détectera cet objet s'il lui paraît être en contradiction avec le modèle naïf. Pour mesurer la fiabilité de cette détection en terme de faux positifs, on définit un Nombre de Fausses Alarmes (NFA). Ce NFA peut être calculé à partir d'une mesure effectuée sur l'image et qu'on comparera à ce que donnerait cette mesure sur le modèle naïf [Grosjean and Moisan, 2009].

**Mesures de contraste** Les points CA et CP ayant une disposition particulière dans une IRM cérébrale pondérée en  $T_1$ , une mesure de contraste adaptée à cette disposition spatiale permet de les isoler. Une mesure de contraste intuitive consiste à estimer une moyenne de l'intensité de l'image appartenant à la région de la commissure et soustraire des niveaux de gris qui se trouvent dans la partie antérieure et postérieure de la commissure, comme l'illustre la figure 6.5 qui représente deux coupes axiales sur lesquelles la commissure antérieure et la commissure postérieure sont visibles. Les mesures de contraste axiales utilisées pour retrouver chacun des points CA et

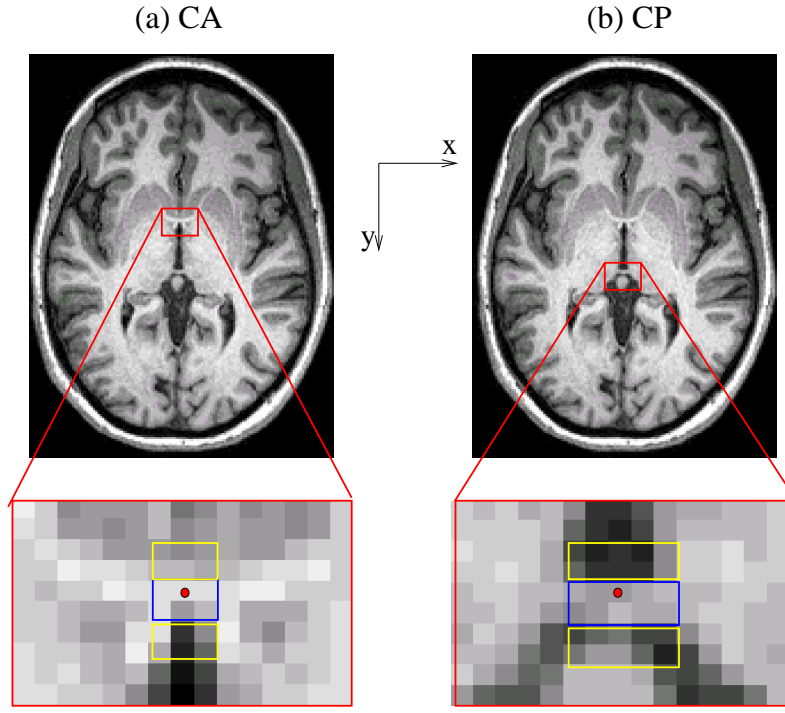


FIG. 6.5: *Mesure axiale de contrastes pour le point CA et le point CP (représentés en rouge). La mesure consiste à calculer la moyenne de l'intensité de la zone interne à la commissure (zone bleue) et de lui soustraire la moyenne de l'intensité d'une zone externe à la commissure (zone jaune).*

CP consistant, pour chaque point, candidat du plan IH à calculer la moyenne  $m_a^{L,i}$  des voxels appartenant à la zone interne à la commissure et à soustraire la moyenne  $m_a^{L,e}$  des niveaux de gris de la zone externe à la commissure. Elle s'exprime pour un voxel donné de coordonnées  $(x, y, z)$  sous la forme :

$$m_a^L(CA)(x, y, z) = m_a^{L,i}(CA) - m_a^{L,e}(CA) \quad (6.17)$$

$$m_a^L(CP)(x, y, z) = m_a^{L,i}(CP) - m_a^{L,e}(CP) \quad (6.18)$$

$$m_a^{L,i}(CA) = \frac{1}{3L(CA)} \sum_{l=0}^{L(CA)-1} \sum_{j=-1}^1 I(x+j, y+l, z) \quad (6.19)$$

$$m_a^{L,e}(CA) = \frac{1}{12} \sum_{k=0}^1 \sum_{j=-1}^1 I(x+j, y-k, z) + I(x+j, y+L(CA)+k, z) \quad (6.20)$$

$$m_a^{L,i}(CP) = \frac{1}{5L(CP)} \sum_{l=0}^{L(CP)-1} \sum_{j=-2}^2 I(x+j, y+l, z) \quad (6.21)$$

$$m_a^{L,e}(CP) = \frac{1}{20} \sum_{k=0}^1 \sum_{j=-2}^2 I(x+j, y-k, z) + I(x+j, y+L(CP)+k, z) \quad (6.22)$$

où  $I(x, y, z)$  désigne la valeur du niveau de gris à la position  $(x, y, z)$  du volume pondéré en  $T_1$  et  $L(\cdot)$  désigne l'épaisseur d'une commissure dans une coupe axiale. Dans le cas de la figure qui illustre la mesure de contraste,  $L(CA) = 2$  et  $L(CP) = 2$ .

Les mesures définies ci-dessus tiennent compte de la disposition axiale des commissures. D'autres caractéristiques des commissures pouvaient être prises en compte mais nous n'avons choisi de tenir compte que des coupes sagittales sur lesquelles les commissures apparaissent sous forme de points brillants. Les mesures de contrastes sagittales pour CA et CP sont aussi calculées comme étant une différence entre la moyenne  $m_s^{L,i}$  du niveau de gris de la commissure et la moyenne  $m_s^{L,e}$  des voxels environnants comme l'illustre la figure 6.6. Ces mesures sagittales s'expriment donc,

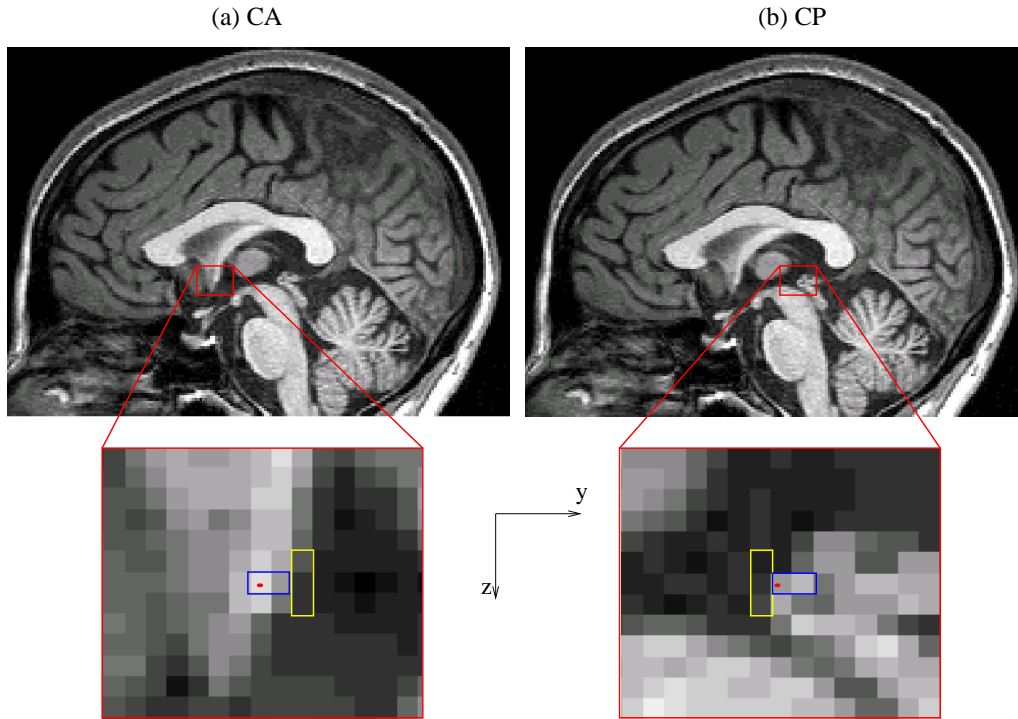


FIG. 6.6: Mesure sagittale de contrastes pour le point CA et le point CP (représentés en rouge). La mesure consiste à calculer la moyenne de l'intensité de la zone interne à la commissure (zone bleue) et de lui soustraire la moyenne de l'intensité d'une zone externe à la commissure (zone jaune).

pour un voxel donné de coordonnées  $(x, y, z)$ , sous la forme :

$$m_s^L(CA)(x, y, z) = m_s^{L,i}(CA) - m_s^{L,e}(CA) \quad (6.23)$$

$$m_s^L(CP)(x, y, z) = m_s^{L,i}(CP) - m_s^{L,e}(CP) \quad (6.24)$$

$$m_s^{L,i}(CA) = \frac{1}{L(CA)} \sum_{l=0}^{L(CA)-1} I(x, y + l, z) \quad (6.25)$$

$$m_s^{L,e}(CA) = \frac{1}{3} \sum_{n=-1}^1 I(x, y + L(CA), z + n) \quad (6.26)$$

$$m_s^{L,i}(CP) = \frac{1}{L(CP)} \sum_{l=0}^{L(CA)-1} I(x, y + l, z) \quad (6.27)$$

$$m_s^{L,e}(CP) = \frac{1}{3} \sum_{n=-1}^1 I(x, y - 1, z + n) \quad (6.28)$$

La mesure finale de contraste prise en compte pour chaque commissure peut être définie comme somme de deux mesures : une axiale et une sagittale :  $m^L = m_a^L + m_s^L$ . Pour chaque commissure, sa mesure  $m^L$  a été utilisée pour sa détection. Toutes les étapes décrites ci-dessous seront appliquées pour la détection de chaque commissure séparément.

La première difficulté à laquelle nous avons été confrontés lors du choix d'une mesure de contraste reste la variabilité inter-individuelle de la largeur  $L$  des commissures antérieure et postérieure qui peut prendre des valeurs allant de 1 à 4mm. Il faut tenir compte de cette variabilité et réaliser des mesures de contrastes en faisant l'hypothèse de 4 diamètres possibles (1, 2, 3 et 4mm) des commissures et donc adapter la taille des voisinages en conséquence, ce qui donne 4 mesures par commissure. Chacune de ses mesures constitue une échelle [Marrakchi, 2007] qui sera traitée séparément dans le processus de détection de la commissure. Le résultat final de la détection combinera les résultats obtenus à partir des différentes échelles.

**Calcul du NFA** Pour chaque mesure  $m^L$  de contraste, une image de contraste  $C^L$  est calculée, fournissant ainsi pour chaque voxel  $v$  appartenant au plan inter-hémisphérique, la valeur de  $m^L(v)$ . L'observation de l'histogramme de chaque image de contraste  $C^L$  a permis de constater que les niveaux de gris de ces volumes suivent une distribution gaussienne.

A toute valeur de contraste  $m$  mesurée est associé un nombre de fausses alarmes NFA. Le NFA représente le nombre d'erreurs que l'on peut faire en reliant cette valeur de contraste à la présence d'un objet contrasté. Une petite valeur de NFA renseigne sur la forte probabilité de présence d'un objet contrasté. Le nombre de fausses alarmes est calculé comme suit :

considérons une image de contraste de taille  $N_x \times N_y$ . Chaque pixel de cette image peut être considéré comme une variable aléatoire pouvant prendre certaines valeurs. Dans notre cas, les images de contrastes ont une distribution gaussienne. L'image de contraste peut donc être considérée comme une suite de variables aléatoires  $(C_{xy})_{x \in [0, sN_x], y \in [0, N_y]}$ . Ces variables sont indépendantes et identiquement distribuées suivant une loi normale  $N(M, \sigma)$ . Pour un pixel  $(x, y)$  de l'image de contraste, on mesure la valeur de contraste  $C_{xy}$  et on calcule :

$$NFA_{xy} = N_x \times N_y \times P(C_{xy} \geq c_{xy}) \quad (6.29)$$

Sachant que les distributions des volumes de contraste sont gaussiennes et que, pour une distribution gaussienne donnée  $N(M, \sigma)$ ,  $P(X \geq x) = \frac{1}{2}erfc(\frac{x-M}{\sqrt{2}\sigma})$ , avec  $erfc(x) = \int_x^{+\infty} e^{-\frac{t^2}{2}} dt$ , alors :

$$NFA_{xy} = (N_x \times N_y) \frac{1}{2}erfc(\frac{c_{xy} - M}{\sqrt{2}\sigma}) \quad (6.30)$$

Les points CA et CP présentent une valeur de contraste qui est peu commune dans l'image de contraste et qui correspond à des valeurs basses du NFA. Un seuillage des valeurs du NFA obtenues permet de détecter les points très contrastés dans l'image. Dans une approche multi-échelle, la valeur de NFA pour les points CA et CP sera minimale uniquement pour les mesures de contrastes qui correspondent à la vraie épaisseur des commissures. Comme les mesures prises couvrent toutes les largeurs possible, le seuil du NFA choisi permettra de détecter les points recherchés dans une des résolutions considérées. Dans cette étude, les seuils de NFA pris sont égaux à  $10^{-5}$  pour CA et  $10^{-3}$  pour CP.

### Localisation du genou et du splenium

La localisation du genou et du splenium, deux parties du corps calleux, permet d'affiner la zone de recherche. En effet certaines images IRM sont très peu contrastées en particulier dans les études cliniques où le temps d'acquisition est minimisé. C'est pour cela que, dans certains cas, il s'avère utile de baisser le seuil du NFA et d'affiner la zone de recherche. [Rekik, 2009] a développé une méthode de détection automatique du splenium, du genou et du cervelet qui lui permet de restreindre les zones de recherche de CA et de CP. Cette méthode utilise une carte de distance de Danielsson calculée à partir du masque de substance blanche et une analyse en composantes connexes. Les composantes qui ont une distance  $> 3mm$  sont extraites. Ces composantes sont incluses dans le splenium, le genou et le tronc cérébral. Une analyse de l'avant vers l'arrière et de haut en bas de l'image permet de définir deux régions rectangulaires qui contiennent CA et CP respectivement. La taille de ces rectangles est définie à partir d'une analyse statistique de la distance, entre genou et splenium et entre le haut du tronc et le bas du splenium et le genou, chez différents sujets. Un exemple de résultat obtenu est donné dans la figure 6.7. Ces boîtes rectangulaires permettent de restreindre les pixels pour lequel un seuillage du NFA est fait.

### Validation

La validation de la méthode de détection automatique de CA et CP a été menée en utilisant des coordonnées de CA et CP sélectionnées manuellement par un observateur humain sur une base de 128 sujets. La distance euclidienne entre les coordonnées mesurées manuellement et automatiquement a été évaluée. Cette distance représente l'erreur obtenue avec la détection automatique. Une évaluation du pourcentage

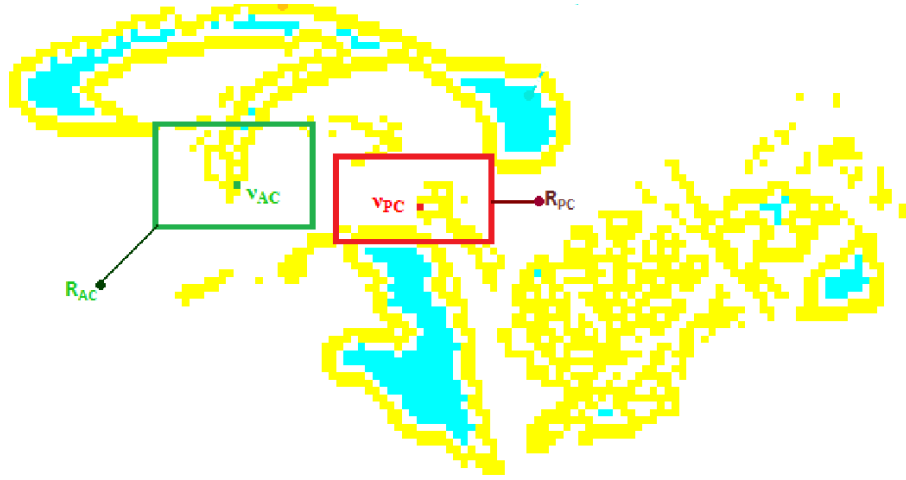


FIG. 6.7: Détection des régions d'intérêt qui entourent les points CA et CP. Figure de [Rekik, 2009].

de sujets dont les commissures détectées automatiquement sont à une distance donnée de la détection manuelle a été faite et représentée dans le tableau 6.1. Ce tableau

	$1mm < d_{CA} \leq 2mm$	$d_{CA} \leq 1mm$	$d_{CA} = 0mm$
% parmi 128 sujets	24.21	38.28	15.62
	$1mm < d_{CP} \leq 2mm$	$d_{CP} \leq 1mm$	$d_{CP} = 0mm$
% parmi 128 sujets	32.03	67.18	35.15

TAB. 6.1: Statistiques de la distance euclidienne entre la détection automatique et manuelle des points CA et CP.

montre que la détection automatique fournit des résultats très précis. Il reste cependant un faible pourcentage de sujets pour lesquels la distance euclidienne entre la détection automatique et la détection manuelle est  $> 2mm$ . Les valeurs de distances maximales et moyennes entre la détection manuelle et automatique pour les points CA et CP sont représentés dans le tableau 6.2. Ce tableau montre que dans certains

erreur	$max(d_{CA})$	$moyenne(d_{CA})$	$max(d_{CP})$	$moyenne(d_{CP})$
distance en mm	4.58	1.83	3.60	1.03

TAB. 6.2: Valeurs maximales et moyennes de la distance euclidienne entre la détection automatique et manuelle des points CA et CP.

cas, la distance euclidienne entre les points détectés automatiquement et manuellement atteint  $4mm$ . Pour améliorer les résultats de la détection, il est envisageable de combiner cette méthode avec une méthode de détection de flux [Mangin et al., 1996].



### 6.1.3 Construction d'un atlas probabiliste

Les transformations décrites dans 6.1.1 permettent de passer du repère d'un sujet donné au repère de Talairach. Ce repère a été considéré comme référentiel commun pour le calcul d'un atlas probabiliste des ventricules cérébraux.

Un étiquetage manuel des quatre ventricules a été réalisé sur 27 sujets d'une base d'apprentissage acquise sur 2 imageurs à  $1.5T$  et  $3.0T$ . Chaque volume d'étiquette a été transformé dans le référentiel de Talairach. Un volume 4D doté des dimensions de la boîte de Talairach a été créé. La quatrième dimension représente le nombre de ventricules. En chaque voxel du volume de Talairach, le nombre d'occurrence de chaque structure en ce voxel a été calculé. A la fin de ce processus, la valeur obtenue en chaque voxel du volume 4D est divisée par le nombre de sujets de la base fournissant ainsi en chaque voxel, la probabilité d'appartenance à chaque structure comme le montre la figure 6.8. La base de données utilisée n'étant pas assez large et ne couvrant pas toutes les tranches d'âge, mais également pour mieux tenir compte de la variabilité inter-individuelle, une dilatation de rayon  $3mm$  a été appliquée à l'atlas probabiliste et une valeur de probabilité égale à  $0.1 \times \frac{1}{n}$  où  $n$  désigne le nombre de sujets de la base de données, a été attribuée à la partie dilatée.

## 6.2 SEGMENTATION

---

Plusieurs études précédentes se sont intéressées à la problématique de segmentation des ventricules. Quelques approches ont abordé le problème de la segmentation des ventricules en même temps que la segmentation des structures cérébrales profondes. Quelques unes de ces approches ont été décrites dans l'état de l'art présenté dans la section 5.4. D'autres approches ont abordé la segmentation des ventricules comme un problème à part entière et ont utilisés des caractéristiques des niveaux de gris et de forme propres aux ventricules à l'instar de [Schnack et al., 2001; Wu et al., 2003; Chou et al., 2008; Liu et al., 2009]. Nous proposons dans ce qui suit une nouvelle méthode de segmentation des ventricules. Cette méthode repose sur deux étapes, l'une mettant en oeuvre un seuillage robuste et l'utilisation d'étapes de morphologie mathématique pour obtenir un masque binaire des régions renfermant le LCS, et l'autre permettant d'isoler les ventricules et de les étiqueter.

### 6.2.1 Seuillage des niveaux de gris

Une première analyse de l'histogramme de l'intensité du volume de données pondérées en  $T_1$  [Mangin et al., 1998] décrite en 5.1.2 permet d'isoler le pic du LCS et de définir un seuil automatique égal au minimum local situé entre les pics qui correspondent au LCS et à la substance grise, comme illustré en figure 6.9. Un seuillage à partir de cette valeur permet d'obtenir un masque binaire correspondant aux voxels faisant soit partie du fond de l'image, soit partie du LCS. Une fermeture d'un rayon de  $1mm$  est appliquée pour combler les espaces correspondant aux plexus choroïdes pré-

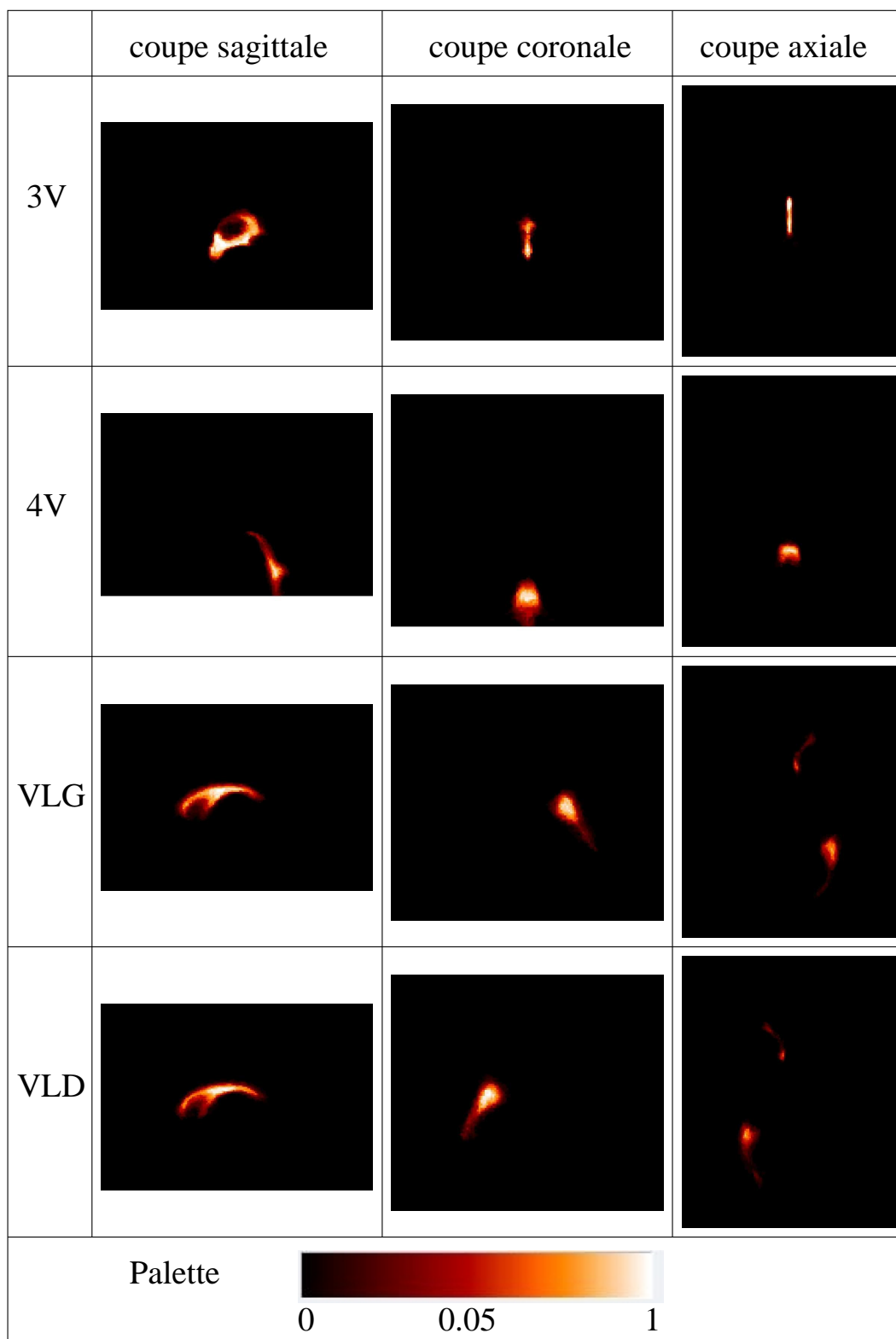


FIG. 6.8: *Atlas probabiliste des ventricules.*



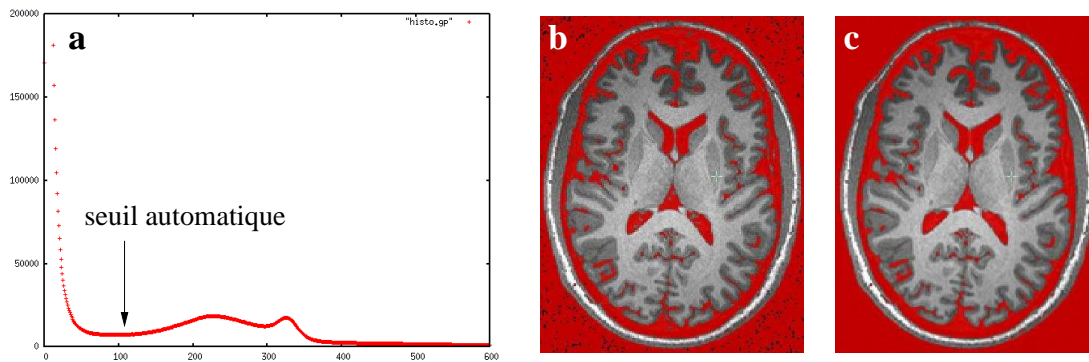


FIG. 6.9: *Seuillage des niveaux de gris des ventricules à partir de l'histogramme. (a) histogramme des niveaux de gris de l'image, (b) masque après seuillage, (c) masque après seuillage et fermeture.*

sents au sein des ventricules et caractérisés par un hypersignal ayant entraîné leur suppression lors de l'étape précédente de seuillage. A la fin de cette première étape, on obtient un masque binaire au sein duquel on isole clairement les ventricules recherchés. Il faut désormais mettre en place un traitement robuste permettant de les extraire.

### 6.2.2 Extraction et étiquetage des ventricules

La sélection des ventricules et leur étiquetage est réalisée grâce à l'atlas probabiliste présenté en Figure 6.8. Le masque binaire construit en 6.2.1 est amené dans le repère de Talairach correspondant également au référentiel de l'atlas probabiliste, ce qui permet ensuite d'éliminer facilement les points du masque binaire n'ayant aucune chance de faire partie des ventricules cérébraux : il suffit de ne retenir que les voxels du masque binaire pour lesquels la probabilité d'occurrence n'est pas nulle dans l'atlas probabiliste. En pratique, la taille des ventricules peut être très variable lorsque l'on passe d'un sujet sain à un patient. L'atlas probabiliste reflète donc cette grande variabilité à travers des ventricules relativement évasés, ce qui peut conduire pour certains sujets à ce que des composantes du LCS présentes dans les sillons soient aussi incluses dans le masque des ventricules obtenus.

A la fin de cette opération, chaque voxel conservé du masque binaire se voit affecter un vecteur de probabilité d'appartenance à chaque ventricule. L'étiquette attribuée au voxel correspond *in fine* à l'étiquette du ventricule de plus forte probabilité.

## 6.3 RÉSULTATS

Cette méthode de segmentation des ventricules a été testée sur deux populations de sujets sains et de patients atteints de CADASIL. Dans les deux cas, les résultats de la segmentation ont été comparés avec des segmentations manuelles réalisées par un neurologue et considérées comme vérité absolue pour fournir une

validation des résultats.

### 6.3.1 Critères de validation

Deux critères de validation ont été utilisés : la distance de Hausdorff et le coefficient de Dice [Dice, 1945]. Le coefficient de Dice quantifie l'intersection entre le volume segmenté manuellement et le volume segmenté automatiquement. Soit une structure  $s$  donnée et  $V_M(s)$  et  $V_A(s)$  les volumes de  $s$  segmentés manuellement et automatiquement respectivement. Le coefficient de Dice s'exprime sous la forme :

$$Dice(V_M(s), V_A(s)) = 2 \times \frac{V_M(s) \cap V_A(s)}{V_M(s) + V_A(s)} \quad (6.31)$$

Ce coefficient est égal à 1, lorsque les deux segmentations se superposent parfaitement. Moins il y a de points communs entre les deux volumes, plus petit sera le coefficient de Dice et moins bonne est la segmentation automatique. Le coefficient de Dice est un très bon critère de validation qui présente néanmoins l'inconvénient de ne pas prendre en considération le cas de points très aberrants situés à très grande distance, d'où la nécessité d'utiliser un second critère de validation surfacique. Nous avons choisi d'utiliser la distance de Hausdorff et de tenir compte à la fois de la distance maximale entre le volume segmenté manuellement et le volume segmenté automatiquement et de la distance réciproque (figure 6.10). La distance de Hausdorff

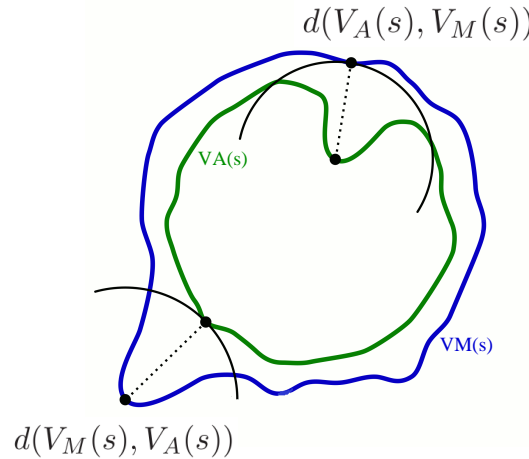


FIG. 6.10: Distances de Hausdorff entre le volume manuel  $V_M(s)$  et le volume automatique  $V_A(s)$ , et distance de Hausdorff entre le volume automatique  $V_A(s)$  et le volume manuel  $V_M(s)$ . Figure adaptée de Wikipedia.

$d(V_M(s), V_A(s))$  entre le volume manuel et le volume automatique représente la distance maximale entre chaque point du contour du volume manuel et le point le plus proche dans le contour du volume automatique. La distance de Hausdorff entre le volume automatique et le volume manuel  $d(V_A(s), V_M(s))$  représente quant à elle la distance maximale entre chaque point du contour du volume automatique et le point

le plus proche dans le contour du volume manuel. La distance  $d^{Haus}(V_M(s), V_A(s))$  finale prise en compte représente le maximum des deux distances :

$$d(V_M(s), V_A(s)) = \max_{m \in V_M(s)} \left( \min_{a \in V_A(s)} d(m, a) \right) \quad (6.32)$$

$$d(V_A(s), V_M(s)) = \max_{a \in V_A(s)} \left( \min_{m \in V_M(s)} d(m, a) \right) \quad (6.33)$$

$$d^{Haus}(V_M(s), V_A(s)) = \max(d(V_M(s), V_A(s)), d(V_A(s), V_M(s))) \quad (6.34)$$

### 6.3.2 Résultats sur la base test de sujets sains

Nous disposons d'une base de données de 27 sujets sains pour lesquels les ventricules ont été étiquetés manuellement. Parmi ces sujets, 20 ont été acquis avec un imageur à 1.5T (au SHFJ à Orsay) et 7 avec un imageur à 3.0T (à l'université Yang-Ming à Taiwan en collaboration avec le Professeur Ching-Po Lin). Les 20 sujets acquis sur le 1.5T ont été séparés en 2 parties selon la séquence d'acquisition utilisée, fournissant ainsi deux bases contenant 7 et 13 sujets respectivement. Les 13 sujets acquis à 1.5T [Poupon et al., 2006] ont été regroupés avec les 7 sujets acquis à 3.0T pour former une base d'apprentissage de 20 sujets. Les 7 autres sujets acquis à 1.5T ont été utilisés comme base de données test. Ce sont les même sujets qui ont été étiquetés par un expert et utilisés dans les travaux de thèse de Fabrice Poupon [Poupon, 1999b]. Les segmentations manuelles incluent les quatre ventricules. Des segmentations automatiques des ventricules ont été calculées pour tous les sujets tests. Un exemple de résultats obtenus sur 4 sujets test a été représenté dans la figure 6.11. Pour évaluer la qualité des segmentations automatiques, une comparaison avec les résultats des segmentations manuelles opérées par un expert a été menée pour laquelle les coefficients de Dice et la distance de Hausdorff ont été calculées et sont présentés dans le tableau 6.3. Le coefficient de Dice supérieur à 0.8 indique une très bonne segmenta-

structure	critère de Dice	distance de Hausdorff
ventricule latéral gauche	$0.86 \pm 0.02$	$15.19 \pm 11.1$
ventricule latéral droit	$0.86 \pm 0.04$	$15.68 \pm 12.2$
troisième ventricule	$0.61 \pm 0.13$	$12.33 \pm 3.6$
quatrième ventricule	$0.81 \pm 0.06$	$8.15 \pm 1.1$

TAB. 6.3: Validation de la segmentation des ventricules chez 7 sujets sains par comparaison avec la segmentation manuelle en utilisant le critère de Dice et la distance de Hausdorff.

tion des ventricules latéraux (0.86) et du quatrième ventricule (0.81). Le coefficient de Dice égal à 0.61 pour le troisième ventricule indique que sa segmentation reste plus difficile. On se retrouve ici dans la difficulté évoquée en section 6.2.2 où la grande variabilité de la taille du troisième ventricule se reflète dans l'atlas probabiliste qui

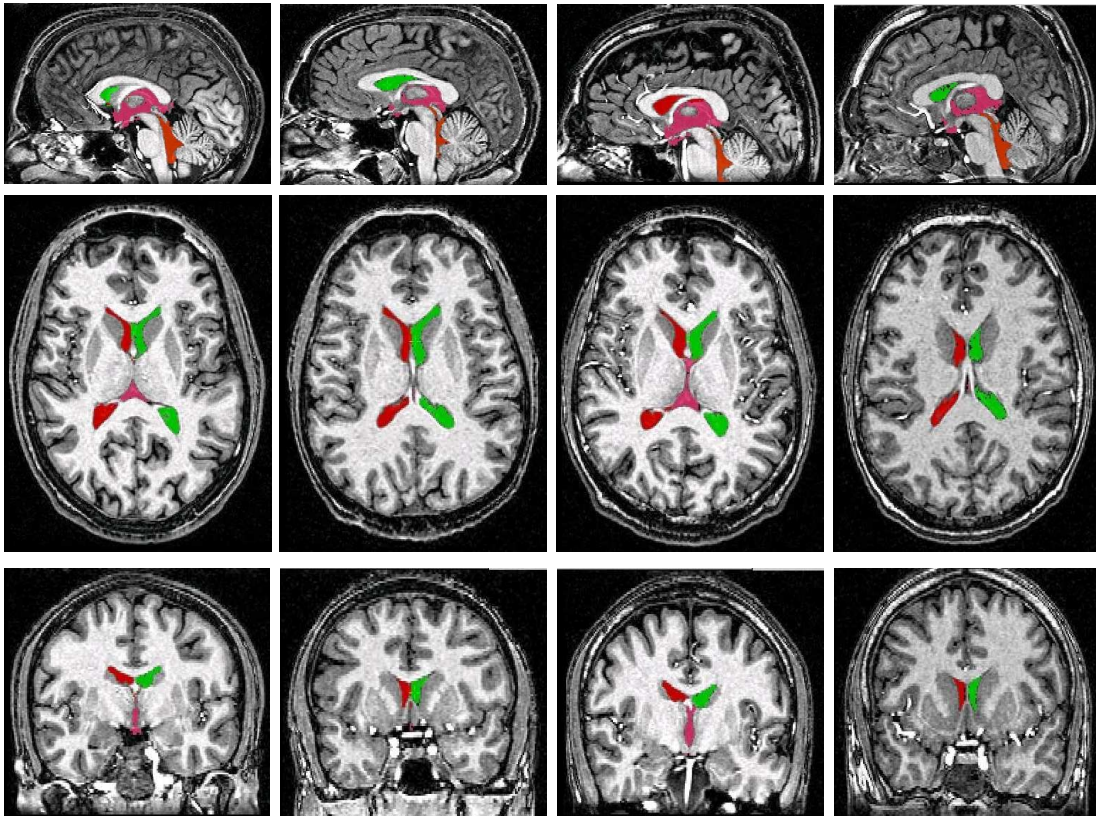


FIG. 6.11: *Segmentation automatique des ventricules pour 4 sujets test : ventricule latéral gauche (vert) et droit (rouge), troisième ventricule (rose), quatrième ventricule (rouge orange).*

peut amener à ce que certaines cavités du LCS soient incluses dans le troisième ventricule. Une diminution du rayon de la dilatation dans l'atlas pourrait aider à éliminer quelques voxels de LCS appartenant aux cavités mais peut entraîner une sous segmentation des ventricules chez certains sujets. Il serait judicieux d'inclure les cavités du LCS dans l'atlas en tant que structures à part et de séparer ainsi le troisième ventricule des cavités en considérant les valeurs de probabilités attribués à chacun en chaque voxel.

Les distances de Hausdorff obtenues sont assez élevées surtout pour les ventricules latéraux, essentiellement parce que les segmentations automatiques obtenues n'incluent pas les cornes des ventricules chez certains sujets. En effet, ces cornes sont parfois déconnectées de la plus grande composante connexe des ventricules latéraux, par l'effet de volume partiel. Or la méthode que nous utilisons ne tient compte que de la plus grande composante connexe de chaque ventricule et élimine les autres petites composantes, y compris les cornes dans certains cas. Il serait tout à fait envisageable ici d'autoriser pour les ventricules latéraux la détection des 2 principales composantes connexes, sous certaines conditions, ce qui réduirait très probablement le problème.



### 6.3.3 Résultats sur la base de patients atteints de CADASIL

Cette méthode de segmentation a également été utilisée pour mesurer la volumétrie des ventricules de patients souffrant de CADASIL (pour Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), étude menée en collaboration avec docteur Eric Jouvent et le professeur Hugues Chabriat. CADASIL est une maladie héréditaire conduisant à une dégénérescence de la microvascularisation de la substance blanche qui se manifeste par des crises de migraine avec aura, des accidents ischémiques et une détérioration intellectuelle et cognitive sévère. Les IRM des sujets présentant les symptômes de la maladie sont anormales. Elles présentent des hyposignaux ponctiformes ou nodulaire au sein des noyaux gris et dans la substance blanche. Ces hyposignaux partageant le même niveau de gris que le LCS rendent difficile la segmentation des ventricules.

Afin de segmenter les ventricules de sujets atteints de CADASIL, une base de données de 10 sujets sains et d'un sujet atteint de CADASIL a été utilisée. Les segmentations manuelles des ventricules chez ces sujets ont été effectuées par le docteur Eric Jouvent, en apportant une attention particulière à l'étiquetage du troisième ventricule. Le fait de mélanger sujets sains et sujets atteints de CADASIL pour la construction de l'atlas probabiliste permet d'introduire plus de variabilité dans l'atlas et améliore la qualité des segmentations pour les sujets atteints de CADASIL. Nous n'avons inclus qu'un seul sujet atteint de CADASIL pour l'apprentissage par manque de segmentations manuelles disponibles. La méthode de segmentation a été utilisée pour segmenter les ventricules chez 300 patients atteints de CADASIL. La figure 6.12 montre un exemple de résultats de segmentation automatique des ventricules obtenus chez 6 sujets. Des segmentations manuelles des ventricules ont été réalisées par Eric Jouvent pour 11 sujets parmi les 300. Un de ces sujets a été utilisé pour la phase d'apprentissage et les 10 autres ont servi à évaluer les performances de la méthode de segmentation des ventricules chez les sujets CADASIL. Les statistiques des coefficients de Dice et des distances de Hausdorff obtenus par comparaison entre les segmentations automatiques et manuelles des ventricules pour les 10 sujets test sont présentés dans le tableau 6.4. Même si les statistiques de Dice restent comparables

structure	critère de Dice	distance de Hausdorff
ventricule latéral gauche	$0.83 \pm 0.04$	$12.21 \pm 4.31$
ventricule latéral droit	$0.81 \pm 0.07$	$8.55 \pm 3.30$
troisième ventricule	$0.63 \pm 0.10$	$8.76 \pm 2.66$
quatrième ventricule	$0.74 \pm 0.06$	$10.02 \pm 3.55$

TAB. 6.4: Validation de la segmentation des ventricules chez 10 sujets CADASIL.

à ce qui a été obtenu sur la base test de sujets sains, cela démontre la robustesse de la méthodologie mise en oeuvre si l'on regarde la très grande variabilité de taille des

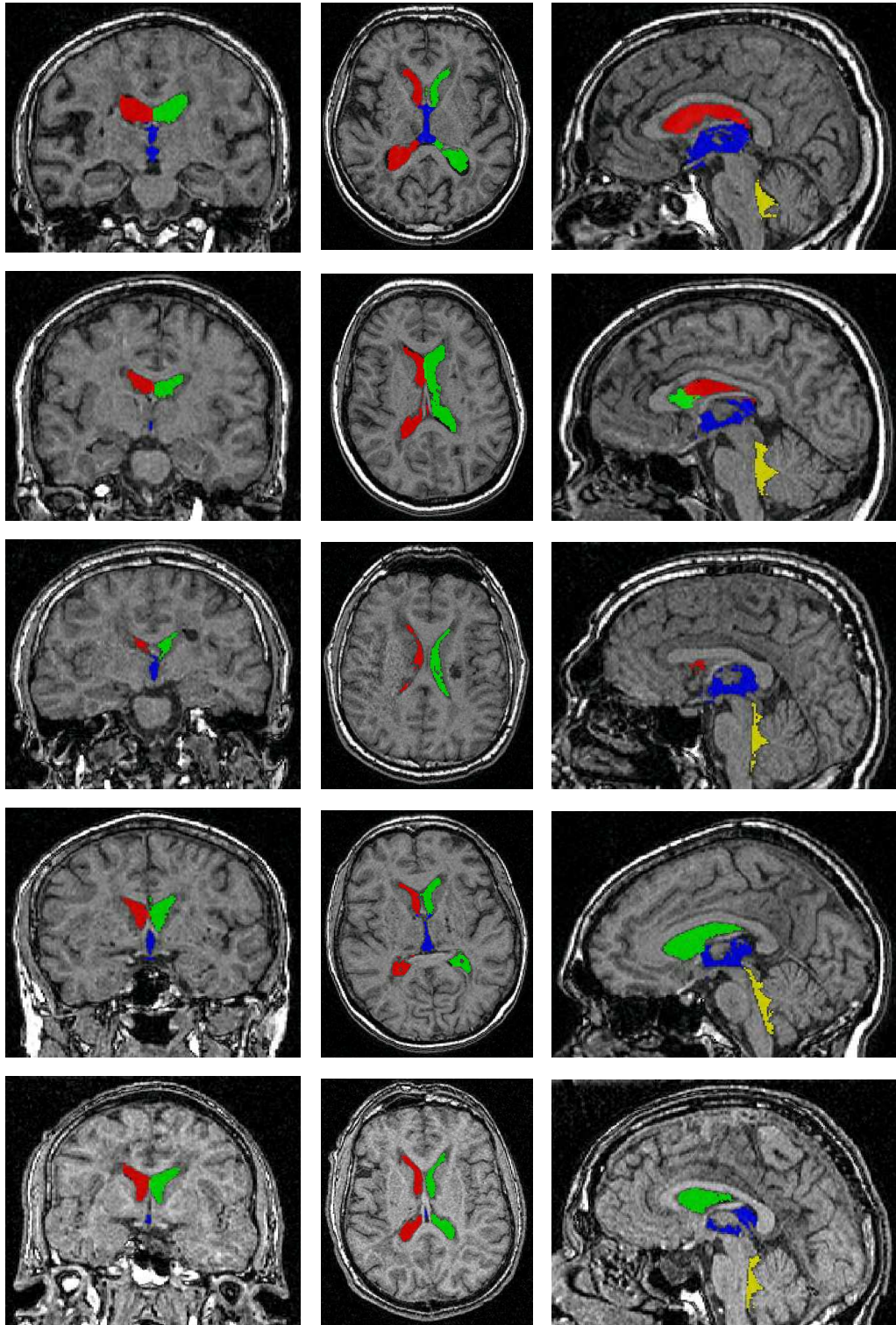


FIG. 6.12: *Etiquetage des ventricules pour 6 sujets atteint de CADASIL : ventricule latéral gauche (vert) et droit (rouge), troisième ventricule (bleu), quatrième ventricule (jaune).*

ventricules chez ces patients. Il est aussi à noter que la distance de Hausdorff est notablement diminuée pour les ventricules latéraux et le troisième ventricule, même

si le coefficient de Dice de ce dernier ne semble pas grandement amélioré, ce qui relativise l'effort mis sur la segmentation manuelle des troisièmes ventricules pensant améliorer le critère. Les derniers résultats indiquent aussi qu'il faudra procéder différemment en injectant sans doute des *a priori* anatomiques supplémentaires pour s'affranchir des cavités du LCS à proximité du troisième ventricule.

## 6.4 LIMITES ET AMÉLIORATIONS FUTURES \_\_\_\_\_

La méthode de segmentation des ventricules proposée dans le cadre de cette thèse a le grand avantage de fournir des résultats satisfaisants en très peu de temps : environ 1 minute par sujet pour tous les ventricules. Elle présente cependant plusieurs limites. Quelques limites ont été présentées au fur et à mesure lors de la phase d'analyse des résultats. Nous présentons dans cette section un résumé de ces limites et des propositions d'améliorations futures.

### 6.4.1 Taille de la base de données d'apprentissage

La base de données d'apprentissage, utilisée dans ce travail de thèse pour segmenter les ventricules, ne dépasse pas 27 sujets. Mis à part le faible nombre de sujets qui la constitue par rapport aux larges bases de données utilisées dans la littérature (300 sujets), elle ne couvre pas toutes les tranches d'âge. Or la taille des ventricules dépend fortement de l'âge. Il est donc important d'avoir dans la base d'apprentissage différentes tranches d'âge et donc différentes tailles de ventricules. L'augmentation du nombre de sujets de la base d'apprentissage permettra de mieux tenir compte des différences inter-individuelles sans avoir à dilater l'atlas probabiliste. Mieux encore, il serait possible de construire un atlas pour lequel l'âge serait une variable décrite et permettrait d'adapter l'atlas à utiliser en fonction de la tranche d'âge (par exemple tous les dix ans).

### 6.4.2 Segmentation des cornes

Dû à l'effet de volume partiel, les cornes des ventricules latéraux ne sont pas connectées au reste des ventricules latéraux. Lorsque la plus grande composante connexe est gardée pour éliminer les petits bouts de LCS n'appartenant pas aux ventricules, les cornes des ventricules latéraux peuvent être aussi éliminées puisqu'elle ne sont pas connectées au reste du système ventriculaire. Une solution pour remédier à ce problème serait de garder deux composantes connexes pour les ventricules latéraux lorsque la deuxième composante connexe est supérieure à un certain volume minimal à définir.

### 6.4.3 Bords du troisième ventricule

Le 3<sup>ème</sup> ventricule est, comme nous l'avons vu, situé près de cavités de LCS qui partagent le même signal que les ventricules et qui restent incluses dans le masque de LCS obtenu lors de l'étape de seuillage. Certains voxels de ces cavités ne sont pas éliminés lors de l'étape de sélection des ventricules à partir de l'atlas parce que la zone de probabilités associées au 3<sup>ème</sup> ventricule dans l'atlas est plus large que la taille réelle du ventricule, dû à la variabilité inter-individuelle. Une solution pour remédier à ce problème est d'étiqueter les cavités de LCS lors de l'étape d'apprentissage. L'atlas serait alors calculé en tenant compte des cavités et pourrait ainsi mieux distinguer les voxels des cavités des voxels du 3<sup>ème</sup> ventricule en se basant sur la probabilité spatiale de chacun.

## 6.5 CONCLUSION ---

La méthode de segmentation des ventricules proposée dans le cadre de cette thèse fournit des résultats comparables aux autres approches proposées dans la littérature même si elle présente néanmoins quelques limites que nous avons détaillées et pour lesquelles nous avons proposé des solutions futures. Actuellement, le point fort de cette méthode reste sa rapidité de temps de calcul. Cette méthode peut être utilisée dans de nombreuses applications qui nécessitent une segmentation rapide des ventricules. Dans notre cas, cette méthode a été développée pour réaliser une segmentation robuste des ventricules latéraux, étape préalable à la segmentation des noyaux gris centraux, structures sur lesquelles ce travail de thèse est focalisé. Mais cette méthode a également permis une étude de la volumétrie dans le cas de la démence vasculaire CADASIL, réalisée en collaboration avec le CHU Lariboisière (docteur Eric Jouvent et professeur Hugues Chabriat). Elle a aussi été utilisée pour améliorer la définition du masque de tractographie basé sur une analyse robuste du masque du cerveau et de la substance blanche [Guevara et al., 2011a]. Nous avons par ailleurs proposé, en marge de cette étude, une détection automatique du plan inter-hémisphérique et des commissures antérieures et postérieures par exemple utile à l'automatisation complète du pipeline de traitement des données anatomiques pondérées en  $T_1$  de la suite logicielle BrainVISA, seule étape restant manuelle dans cette chaîne de traitement.





# SEGMENTATION AUTOMATIQUE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

## Contents

---

<b>7.1 Apprentissage</b>	<b>135</b>
7.1.1 Statistiques sur l'intensité du niveau de gris	135
7.1.2 Statistiques de forme	137
7.1.3 Construction d'un atlas probabiliste	138
<b>7.2 Segmentation</b>	<b>139</b>
7.2.1 Initialisation	139
7.2.2 Modèle déformable	140
7.2.3 Minimisation de l'énergie et convergence	143
<b>7.3 Résultats</b>	<b>144</b>
7.3.1 Segmentation d'une base de sujets sains à partir d'IRM $T_1$	145
7.3.2 Segmentation de sujets sains dans un cadre multi-contraste	148
7.3.3 Segmentation de patients atteints de chorée de Huntington	153
<b>7.4 Limites et améliorations futures</b>	<b>156</b>
7.4.1 Recalage avec l'atlas probabiliste	156
7.4.2 <i>A priori</i> sur l'intensité	156
7.4.3 Choix du type d'apprentissage	158
<b>7.5 Conclusion</b>	<b>158</b>

---

Dans la perspective de cette thèse visant à l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux, une des étapes clés consiste à savoir bien identifier ces structures profondes à partir des données d'IRM anatomiques mises à disposition dans la plupart des protocoles cliniques.

Comme nous l'avons signalé au cours du chapitre 5, nous sommes loin d'être les premiers à aborder le sujet de la segmentation automatique des noyaux gris centraux, et comme la plupart de nos concurrents, nous avons cherché à développer une technique qui soit aussi performante chez le sujet sain que chez le sujet pathologique, qui soit rapide d'exécution et qui donne des résultats de segmentation fiables. Pour remplir le second objectif, nous nous sommes inspirés des travaux de thèse de [Poupon, 1999b] reposant sur une méthode de croissance homotopique de régions en compétition à laquelle nous avons toutefois apporté plusieurs améliorations significatives. Tout d'abord, nous avons remplacé l'utilisation des invariants de moments de forme pour contraindre le modèle par un atlas probabiliste construit à partir d'une base de données dite d'apprentissage. Ensuite, et parce que les structures ne sont pas toutes "révélées" toujours par le même contraste, nous avons développé une technique capable d'accepter comme données d'entrée non plus seulement un seul contraste, mais un ensemble prédéfini d'IRM dotées de contrastes différents. Par exemple, on pourra tirer bénéfice du contraste  $T_1$  pour le striatum, et bénéficier de la puissance du contraste de l'imagerie  $T_2^*$  pour renforcer l'information moins contrastée en IRM  $T_1$  du pallidum. Nous verrons que nous utiliserons par exemple l'imagerie de diffusion dont la mesure d'anisotropie constitue un très bon contraste pour délimiter le bord de certains noyaux lorsqu'ils sont bordés de faisceaux de fibres extrêmement anisotropes. La méthode mise en oeuvre se décompose finalement en deux étapes : une étape d'apprentissage réalisée une fois pour toutes et une étape de segmentation relancée pour chaque nouveau sujet dont on souhaite extraire les noyaux gris centraux. Comme son nom l'indique, l'étape d'apprentissage consiste à "apprendre" diverses informations sur les structures en question, à l'instar de leur niveau d'intensité, de leur forme et de leur localisation, à partir d'une base de sujets. L'étape de segmentation, quant à elle, utilise l'information apprise pour segmenter les structures profondes d'un sujet à l'aide d'un modèle que nous décrirons au sein de ce chapitre, contraint par ces informations "appprises". Cette méthode a été ensuite testée sur une base de données dotée d'IRM pondérées en  $T_1$  et d'IRM pondérées en diffusion dont l'anisotropie fractionnelle a été considérée comme second contraste. Elle a ensuite été mise en oeuvre pour segmenter les noyaux gris centraux de patients atteints de la chorée de Huntington, dans le cadre de l'étude clinique HD Track [Tabrizi et al., 2009].

**Mots clés :** noyaux gris centraux, modèle déformable, atlas probabiliste, descripteur de forme, contraste multiple, apprentissage.

## Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. Après avoir détaillé l'étape d'apprentissage au cours de la section 7.1, la section 7.2 sera dévolue à la présentation de la méthode de segmentation. La section 7.3 présentera les résultats obtenus sur une base de sujets sains dotée de 2 contrastes ( $T_1$  et DTI) ainsi que sur une base de patients atteints de la maladie de Huntington.

# 7.1 APPRENTISSAGE

---

L'étape d'apprentissage consiste à construire un atlas d'*a priori* anatomiques sur les noyaux gris centraux. Ces *a priori* peuvent être de nature très différente et aussi bien des informations sur l'intensité, que sur la forme ou encore la localisation spatiale des noyaux gris centraux. Ces informations sont en pratique des statistiques inférées à partir d'une base d'apprentissage. Nous décrirons dans ce qui suit comment ces différents *a priori* sont calculés à partir de cette base d'apprentissage dont les structures d'intérêt ont été étiquetées manuellement au préalable.

## 7.1.1 Statistiques sur l'intensité du niveau de gris

L'objectif de cette partie est d'obtenir pour chaque structure profonde et pour chaque contraste mesuré une mesure statistique de l'intensité du niveau de gris caractérisant la structure en question. Bien que semblant évidente cette mesure nécessite cependant que l'intensité soit comparable entre les données IRM, ce qui, comme nous le verrons dans ce qui suit n'est pas toujours le cas en fonction du contraste utilisé. Dans nos travaux, nous avons utilisé deux contrastes différents, le contraste d'IRM pondérées en  $T_1$  et l'anisotropie fractionnelle calculée à partir du modèle de diffusion tensoriel, pour lesquels nous allons détailler l'approche observée.

### Contraste pondéré en $T_1$

Les noyaux gris centraux font partie de la substance grise. La difficulté de la caractérisation de l'intensité de ces noyaux dans une IRM  $T_1$  réside dans le fait que cette intensité est non quantitative et varie selon les paramètres d'acquisition de l'image, et d'un imageur à l'autre. La figure 7.1(a) montre des mesures de moyennes de niveaux de gris dans les noyaux gris centraux pour des sujets appartenant à 4 bases de données acquises avec des paramètres d'acquisition différents sur des imageurs différents. Pour un noyau donné, les niveaux de gris sont homogènes dans une même base mais varient beaucoup entre bases de données. Pour pouvoir segmenter les noyaux à partir d'images acquises avec différentes séquences et sur plusieurs imageurs (cas d'études multi-centriques), il est important de définir une mesure d'intensité qui s'affranchisse des paramètres d'acquisition. [Poupon, 1999b] a défini des mesures d'intensité qui reposent sur la méthode de détection de pics de substance grise et de substance blanche de [Mangin et al., 1998] et qui s'affranchissent des

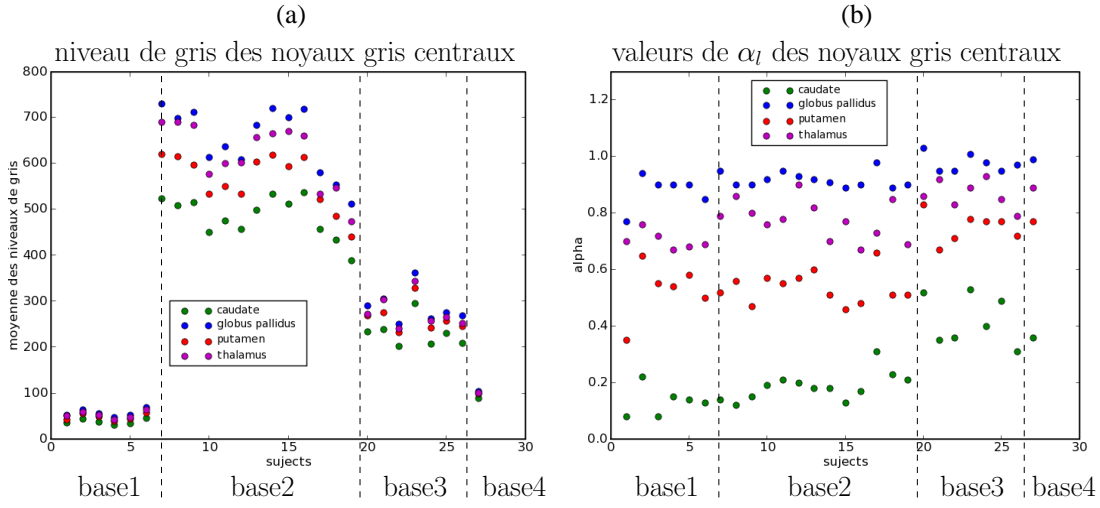


FIG. 7.1: *Comparaison entre la mesure de l'intensité des niveaux de gris (a) et la mesure du coefficient  $\alpha_l$  dans les noyaux gris (b) pour des bases de données acquises avec différents paramètres d'acquisition.*

paramètres d'acquisition de l'image. Pour une structure donnée d'étiquette  $l$ , sa valeur moyenne en niveaux de gris s'exprime comme le barycentre des moyennes de la substance grise  $m_G$  et de la substance blanche  $m_B$  :

$$m(l) = \alpha_l m_B + (1 - \alpha_l) m_G \quad (7.1)$$

et l'écart type de ses niveaux de gris s'exprime comme une moyenne pondérée des écarts-types de la substance blanche et de la substance grise :

$$\sigma(l) = \beta_l \frac{\sigma_B + \sigma_G}{2} \quad (7.2)$$

Les coefficients  $\alpha_l$  et  $\beta_l$  peuvent ainsi être calculés pour chaque structure d'étiquette  $l$  à partir des moyennes de substance grise et de substance blanche. Pour tester la stabilité des valeurs de  $\alpha_l$  pour chaque noyau gris à travers différentes bases de données, les valeurs de  $\alpha_l$  ont été calculées pour des sujets appartenant à quatre bases acquises avec différents paramètres d'acquisition et différents imageurs. La figure 7.1(b) montre que ces coefficients calculés pour une structure donnée sont stables à travers les différentes bases de données.

Pour une structure  $l$ , les valeurs moyennes  $m_{\alpha_l}$  des valeurs  $\alpha_l$  et  $m_{\beta_l}$  des valeurs  $\beta_l$  calculées sur une base d'apprentissage permettent pour n'importe quel nouveau sujet de calculer, à partir de son pic de substance grise  $m_G$  et son pic de substance blanche  $m_B$ , la moyenne  $m(l)$  et l'écart type  $\sigma(l)$  du niveau de gris de la structure  $l$  dans l'image :

$$m(l) = m_{\alpha_l} m_B + (1 - m_{\alpha_l}) m_G, \text{ et } \sigma(l) = m_{\beta_l} \frac{\sigma_B + \sigma_G}{2} \quad (7.3)$$

## Cartes d'Anisotropies Fractionnelle (FA)

Les cartes de FA sont calculées à partir d'images pondérées en diffusion à l'aide du modèle tensoriel comme décrit dans 4.4.3. Les cartes de FA sont quantitatives et donc indépendantes des paramètres d'acquisition. Pour chaque structure d'étiquette  $l$ , la moyenne  $m_{FA}(l)$  et l'écart type  $\sigma_{FA}(l)$  des valeurs de FA dans cette structure sont donc calculables directement. Ces valeurs seront par la suite utilisées comme statistiques d'intensité pour la segmentation de structures à partir du contraste de FA.

Dans le cas de segmentation multi-contrastes, des statistiques d'intensités  $m_c(l)$  et  $\sigma_c(l)$  sont calculés pour chaque contraste  $c$  et chaque structure  $l$ . Ces statistiques sont très utiles dans le processus de segmentation puisqu'elles servent à construire l'attache aux données, comme nous le verrons ultérieurement dans ce chapitre.

### 7.1.2 Statistiques de forme

Contrairement au relief sulcal très variable d'un individu à l'autre, la forme des noyaux gris centraux reste relativement stable entre les individus. Parmi les descripteurs de forme les plus simples à mettre en oeuvre, et comme proposé par [Poupon, 1999b], nous avons choisi de mesurer le volume de la structure et l'aire de son interface. Pour chaque structure d'étiquette  $l$ , les moyennes  $m_V(l)$  et  $m_S(l)$ , et les écarts-types  $\sigma_V(l)$  et  $\sigma_S(l)$  des mesures du volume et de la surface de la structure, sont calculés [Poupon, 1999b] sur une base d'apprentissage. Le tableau 7.1 donne les statistiques obtenues sur une base d'apprentissage de 27 sujets. Ces statistiques permettent, lors de l'étape de segmentation, de contraindre l'évolution du modèle déformable à rester dans ces plages de valeurs.

	volume	surface
noyau caudé gauche	4802 ± 755	3534 ± 399
putamen gauche	5110 ± 601	3090 ± 289
globus pallidus gauche	1473 ± 236	1268 ± 190
thalamus gauche	6079 ± 694	2791 ± 302
noyau caudé droit	4892 ± 1032	3636 ± 491
putamen droit	4730 ± 576	2947 ± 250
globus pallidus droit	1469 ± 263	1244 ± 163
thalamus droit	5926 ± 933	2732 ± 347

TAB. 7.1: Statistiques de volume et de surface calculées à partir d'une base d'apprentissage de 27 sujets sains.

Afin de contraindre la forme mais également la localisation spatiale des noyaux gris centraux, nous avons fait le choix de construire un atlas probabiliste des noyaux dans

le référentiel de Talairach, à l'instar de l'atlas probabiliste des ventricules calculé en section 6.1.3.

### 7.1.3 Construction d'un atlas probabiliste

Les noyaux gris centraux : caudé gauche, caudé droit, putamen gauche, putamen droit, pallidum gauche, pallidum droit et thalamus gauche, thalamus droit ont été étiquetés manuellement pour 27 sujets. Ces sujets appartiennent à quatre bases acquises avec différents paramètres et différents imageurs. Les volumes contenant les segmentations manuelles des structures ont été recalés vers le référentiel de Talairach en utilisant les transformations décrites dans 6.1.1 aboutissant à un volume 4D dont la quatrième dimension correspond aux structures. La figure 7.2 montre les cartes de probabilités obtenues pour les noyaux gris. On reconnaît aisément la forme des structures. La forte intensité de la couleur verte au centre des structures indique une forte probabilité d'appartenir à la structure. La variabilité anatomique inter-individuelle se traduit par la présence d'une plage de faibles probabilités en périphérie de la structure. Le fond de l'image d'étiquettes des noyaux a aussi été pris

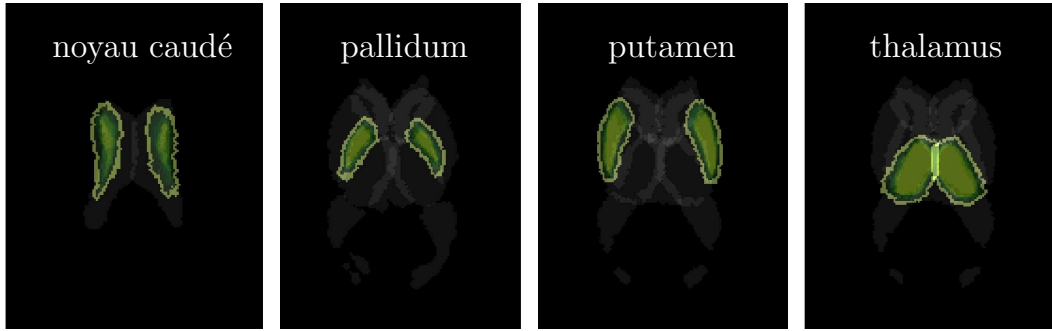


FIG. 7.2: *Atlas probabiliste des noyaux gris centraux dans le référentiel de Talairach.*

en considération dans la méthode de segmentation et une carte de probabilité a été calculée pour ce fond. Afin de tenir compte de la taille limitée de la base d'apprentissage pouvant donc ne pas rendre parfaitement compte de la variabilité anatomique inter-individuelle, une dilatation supplémentaire de  $4mm$  a été appliquée à l'atlas et la valeur de probabilité attribuée à la partie dilatée a été réglée à  $0.1 \times \frac{1}{n}$  où  $n$  représente le nombre d'individus de la base d'apprentissage. Nous avons choisi un rayon de dilatation assez large puisqu'au delà du fait que l'atlas sert à fournir en chaque voxel la probabilité d'appartenir à une structure donnée, il permet aussi de fournir le domaine borné au sein duquel la structure peut se propager au cours du processus de segmentation. Pour chaque structure, le domaine est ainsi défini par l'ensemble des voxels de probabilité d'appartenance non nulle.

## 7.2 SEGMENTATION

La méthode de segmentation que nous utilisons est fondée sur un modèle déformable paramétrique de régions en compétition auquel est associée une énergie à minimiser. Pour accélérer le processus de segmentation, nous utilisons une approche multi-résolution et nous utilisons comme point de départ, une segmentation grossière des structures. Seuls les contours des structures évoluent au cours de la segmentation et une contrainte d'homotopie est imposée à leur évolution. Nous détaillerons dans ce qui suit le processus d'initialisation de la segmentation, le modèle déformable, l'énergie le caractérisant ainsi que le schéma de minimisation de cette énergie conduisant à l'obtention de la segmentation des noyaux gris centraux recherchée.

### 7.2.1 Initialisation

Le volume initial des noyaux est calculé à partir de l'atlas probabiliste en effectuant un seuillage des probabilités en chaque voxel. Pour chaque structure, seuls les voxels correspondant à une probabilité  $> 75\%$  sont conservés. Ce volume calculé dans le référentiel de Talairach est ensuite transformé dans le référentiel du sujet à segmenter en utilisant l'inverse des transformations décrites au cours de la section 6.1.1. Enfin, pour chaque structure, seule la plus grande composante connexe est conservée afin de préserver la topologie de l'ensemble. La figure 7.3 illustre les régions de départ obtenues pour un sujet test. Les contours de ces régions constituent

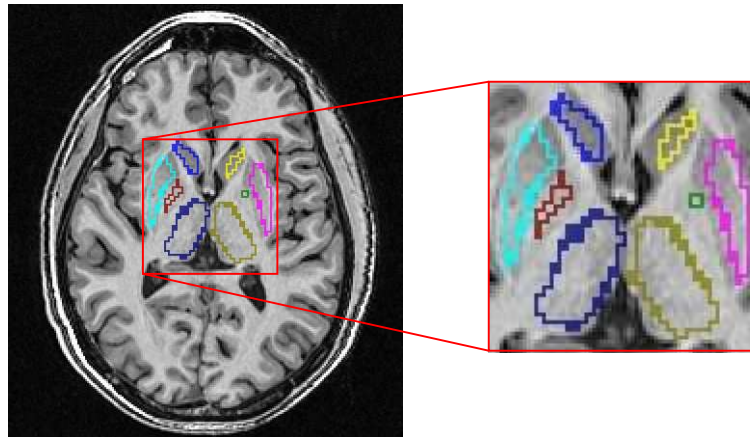


FIG. 7.3: Front des régions initiales calculées à partir de l'atlas probabiliste et superposées à l'IRM anatomique  $T_1$  d'un sujet test.

des fronts qui évolueront lors du processus de segmentation jusqu'à s'aligner avec les interfaces des structures recherchées. Cette évolution s'opérera en compétition à l'intérieur des domaines propres à chaque structure et en suivant une énergie mesurant un état global de l'ensemble des structures au regard des *a priori* anatomiques précédemment introduits dont le minimum correspondra à la solution recherchée. La figure 7.4 montre une reconstruction tridimensionnelle des régions initiales dans le



référentiel de Talairach ainsi que les domaines d'évolution respectifs de chacune des structures représentés en transparence dans la figure.

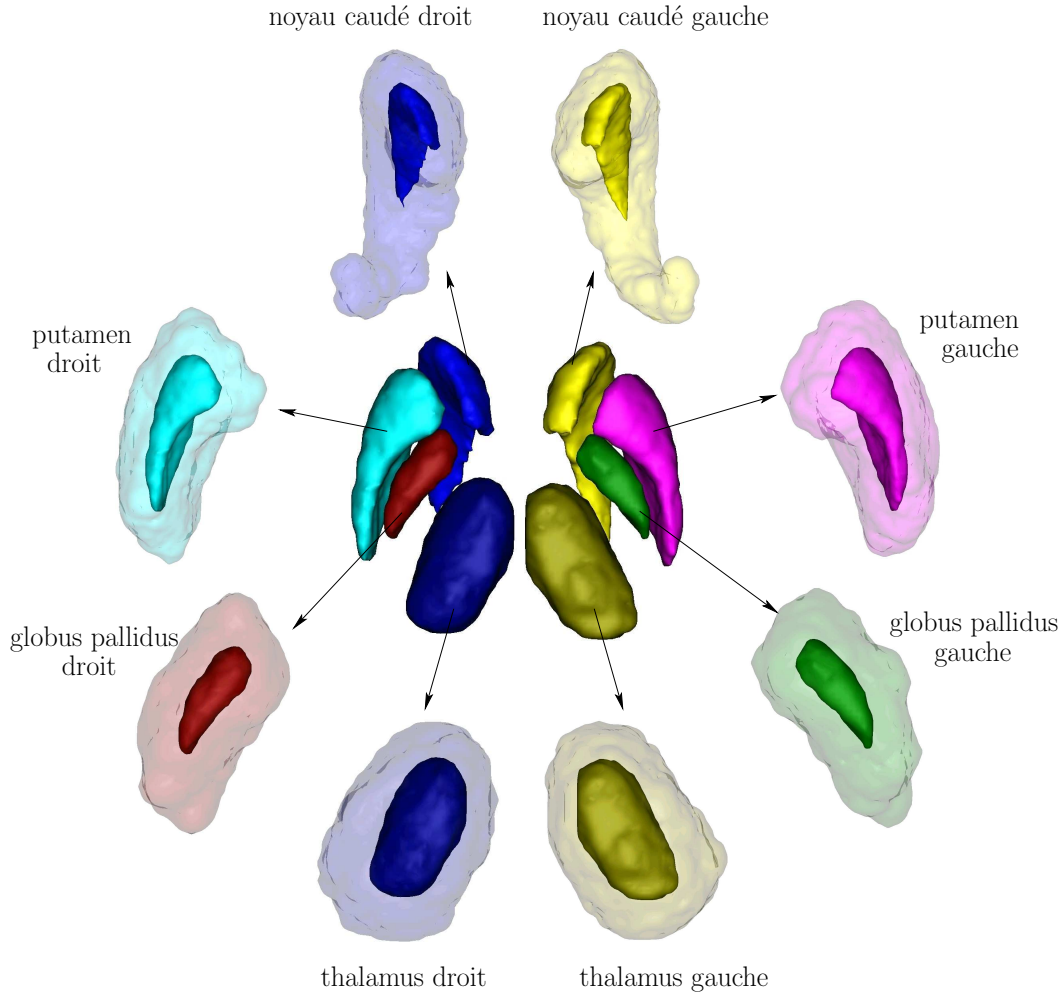


FIG. 7.4: Régions initiales représentées dans le référentiel de Talairach et domaines d'évolution autorisée propres à chaque structure (représentés en transparence).

## 7.2.2 Modèle déformable

Nous avons suivi dans ce travail de thèse le même type d'approche que celle proposée par [Poupon, 1999b]. Le modèle est composé de plusieurs régions qui se déforment simultanément. Ces déformations consistent en des séquences d'échange d'étiquettes au niveau des contours des structures ou au niveau du contour du fond des structures. L'échange d'étiquettes s'effectue uniquement au niveau des voxels qui appartiennent aux domaines d'évolution des structures en question. A chaque étape de l'évolution des fronts, la topologie des régions déformables doit suivre la topologie des noyaux gris centraux recherchés. Le volume initial est donc construit sous cette contrainte, et les déformations appliquées sont également tenues de préserver cette topologie

grâce à une contrainte ne permettant de changer l'étiquette d'un voxel donné que s'il constitue un point simple pour les deux structures correspondant aux 2 étiquettes à permuter. L'échange d'étiquettes se fait aussi sous la contrainte de minimisation d'une fonction d'énergie analogue à l'hamiltonien d'une distribution de Gibbs. Cette énergie est composée d'une somme de potentiels attachés à des cliques et des potentiels à portée plus globale. Elle peut être rapprochée de l'énergie utilisée dans les approches de type contour actif puisqu'elle s'exprime sous la forme : 1)d'un terme d'attache aux données qui guide l'évolution par le ou les contrastes présents dans les données IRM entre les noyaux gris centraux et le reste du cerveau, 2)d'un terme de contrainte de forme renseigné par les *a priori* anatomiques mesurés lors de la phase d'apprentissage ainsi que par l'atlas probabiliste restreignant le domaine d'évolution, et 3)d'un terme de régularisation qui assure la convergence de l'évolution vers une solution "régulière".

$$E = E_{Données} + E_{Forme} + E_{Régularisation} \quad (7.4)$$

### Terme d'attache aux données

$E_{Données}$  est une énergie d'attache aux données qui regroupe les écarts à la moyenne des niveaux de gris  $m_c(l)$  de chacune des structures et pour chacun des contrastes :

$$E_{Données} = \sum_c K_c \sum_l V_{données}^c(l) \quad (7.5)$$

où  $K_c$  est une constante réglant l'importance relative de chaque contraste,  $V_{données}^c(l)$  est un potentiel qui mesure pour chaque noyau gris d'étiquette  $l$  l'écart entre le niveau de gris mesuré en chaque voxel de la structure et la moyenne des niveaux observés sur la base d'apprentissage pour cette même structure [Poupon, 1999b] :

$$V_{données}^c(l) = W_c(l) \sum_v \frac{(I_c(v) - m_c(l))^2}{2\sigma_c(l)^2} \quad (7.6)$$

Dans le cas du contraste pondéré en  $T_1$  les moyennes de niveaux de gris  $m_{T_1}(l)$  des différentes structures sont calculées à partir des valeurs moyennes des coefficients  $\alpha(l)$  et  $\beta(l)$  comme détaillé dans l'équation 7.3.  $W_c(l)$  est une constante de pondération qui traduit le degré de confiance que l'on a sur l'information de la structure  $l$  pour un contraste  $c$  donné, et  $I_c(v)$  est l'intensité mesurée au point  $v$  dans le volume de données du contraste  $c$ . Pour le fond, le calcul du potentiel  $V_{données}^c$  est différent. Il tient compte à la fois de la substance blanche et de la substance grise qui le composent et s'exprime comme une fonction des moyennes et des écarts-types de la substance blanche et de la substance grise, comme expliqué par [Poupon, 1999b] :

$$V_{données}^c(fond) = W_c(fond) \phi(m_B, \sigma_B, m_G, \sigma_G) \quad (7.7)$$

où  $\phi$  est une fonction qui s'exprime comme une combinaison de deux fonctions définies par morceaux et d'une constante  $K^{off}$  strictement positive :

$$\phi(m_B, m_G) = \sum_v \min(\phi_1(v, m_B, \sigma_B), \phi_2(v, m_G, \sigma_G), K^{off}) \quad (7.8)$$

La première fonction  $\phi_1$  permet d'autoriser les niveaux de gris proches de ceux de la substance blanche, elle s'écrit sous la forme :

$$\phi_1(v, m_B, \sigma_B) = \begin{cases} \left(\frac{v-m_B}{2\sigma_B}\right)^2 & \text{si } v < m_B \\ -\frac{v-m_B}{2\sigma_B} & \text{sinon} \end{cases} \quad (7.9)$$

La fonction  $\phi_2$  s'applique quant à elle aux points de niveaux de gris proches de ceux de la substance grise. Elle s'exprime sous la forme :

$$\phi_2(v, m_G, \sigma_G) = \begin{cases} \left(\frac{v-m_G}{3\sigma_G}\right)^2 & \text{si } v < m_G \\ \left(\frac{v-m_G}{\sigma_G}\right)^2 & \text{sinon} \end{cases} \quad (7.10)$$

La justification précise de ces choix et les graphiques correspondants peuvent être trouvés dans [Poupon, 1999b].

### Terme de forme

L'énergie de forme  $E_{Forme}$  mesure pour chaque structure  $l$  l'écart par rapport au volume moyen  $m_V(l)$ , l'écart par rapport à la surface moyenne  $m_S(l)$  [Poupon, 1999b], et une fonction de la probabilité d'appartenance à la structure en chaque voxel  $v$ . Elle résulte donc de la somme sur toutes les structures des 3 potentiels de volume  $V_{volume}$ , de surface  $V_{surface}$  et d'atlas  $V_{atlas}$ .

$$E_{Forme} = K_v \sum_l V_{volume}(l) + K_s \sum_l V_{surface}(l) + K_a \sum_l V_{atlas}(l) \quad (7.11)$$

$$\begin{aligned} \text{avec : } V_{volume}(l) &= \frac{(V(l)-m_V(l))^2}{2\sigma_V(l)^2} , \\ V_{surface}(l) &= \frac{(S(l)-m_S(l))^2}{2\sigma_S(l)^2} \quad \text{et} \\ V_{atlas}(l) &= \sum_v -\log(p(T_l(v))) \end{aligned}$$

où  $K_v$ ,  $K_s$  et  $K_a$  sont des coefficients de pondération des potentiels, de volume, de surface et d'atlas respectivement.  $V(l)$  et  $S(l)$  désignent respectivement le volume et la surface de la structure  $l$  mesurés pendant le processus de déformation.  $T_l$  désigne la transformation qui permet de passer du référentiel du sujet vers la carte de probabilité de la structure  $l$  exprimée dans le référentiel de Talairach.  $p(T_l(v))$  désigne donc la probabilité que le voxel  $v$  appartienne à la structure  $l$  en tenant compte de sa localisation spatiale. Pour le potentiel d'atlas, nous avons choisi de considérer le  $-\log$  des probabilités pour pouvoir obtenir l'expression de la vraisemblance des probabilités associées à chaque structure. Le terme d'atlas diminue donc lorsque la vraisemblance augmente.

## Terme de régularisation

Le terme de régularisation  $E_{Régularisation}$  est construit pour permettre de gérer correctement les adjacences entre les structures à partir d'un modèle de Potts. Sa représentation matricielle  $K_{potts}$  contient des coefficients d'adjacences permettant d'interdire les adjacences anatomiquement impossibles et d'autoriser les adjacences possibles [Poupon, 1999b] et s'utilise de la façon suivante :

$$E_{Régularisation} = K_p \sum_l \sum_{v \in F(l)} \sum_{v' \in N(v)} K_{potts}(l, l(v')) \quad (7.12)$$

où  $F(l)$  désigne le front de la structure  $l$ ,  $N(v)$  désigne l'ensemble des voisins du voxel  $v$  et  $K_p$  pondère l'importance accordée au terme de régularisation. La matrice  $K_{potts}$  est décrite dans le tableau 7.2.

Le choix des coefficients  $K_c$ ,  $K_s$ ,  $K_v$ ,  $K_a$  et  $K_p$  a été fait de manière empirique en

	$Cd_G$	$Cd_D$	$Pu_G$	$Pu_D$	$GP_G$	$GP_D$	$Th_G$	$Th_D$
$Cd_G$	0	$\infty$	1	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$
$Cd_D$	$\infty$	0	$\infty$	1	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$
$Pu_G$	1	$\infty$	0	$\infty$	1	$\infty$	$\infty$	$\infty$
$Pu_D$	$\infty$	1	$\infty$	0	$\infty$	1	$\infty$	$\infty$
$GP_G$	$\infty$	$\infty$	1	$\infty$	0	$\infty$	$\infty$	$\infty$
$GP_D$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	1	$\infty$	0	$\infty$	$\infty$
$Th_G$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	0	1
$Th_D$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	1	0

TAB. 7.2: Matrice de Potts contenant les coefficients d'adjacence entre structures.

effectuant plusieurs essais de plages de valeurs pour deux sujets test et en évaluant visuellement la qualité de la segmentation.

### 7.2.3 Minimisation de l'énergie et convergence

Le résultat optimum de segmentation des noyaux gris centraux correspond au volume d'étiquettes minimisant l'énergie  $E$  :

$$V_{étiquette}^{opt} = \underset{V_{étiquette}}{\text{Arg min}} E(V_{étiquette}) \quad (7.13)$$

A chaque iteration, une structure est tirée au hasard et un point aléatoire du front de cette structure est testé. Le test consiste à évaluer la différence  $\Delta E$  obtenue au niveau de la valeur de l'énergie si l'étiquette de ce point est modifiée. Cette étiquette ne peut, par ailleurs, être modifiée que si le point est simple pour la structure correspondant à l'étiquette initiale du point et pour la structure correspondant à la nouvelle étiquette possible.

Partir d'une initialisation issue d'un atlas probabiliste permet de positionner favorablement le point de départ de l'évolution à une distance raisonnable de l'optimum recherché. Il existe cependant un risque de convergence vers un minimum local. Afin d'écarter ce risque, rappelons qu'un terme de régularisation est présent qui impose une solution "régulière" et pénalise fortement toute évolution qui ferait perdre la cohérence anatomique. Deux catégories d'optimisation sont alors envisageables : stochastique ou déterministe. Les algorithmes stochastiques (recuit simulé [Metropolis et al., 1953] par exemple) permettent de manière robuste de converger vers l'optimum de la fonction d'énergie mais au prix d'un temps de calcul parfois exorbitant, car ils autorisent temporairement l'énergie à augmenter pour faciliter le passage d'un minimum local. Les algorithmes déterministes (descente de gradient Cauchy [1847], Iterated Conditional Modes [Besag, 1974]) n'autorisent que des baisses d'énergie et présentent un fort risque de convergence vers un minimum local si la solution initiale n'est pas suffisamment proche de la solution optimale. En revanche, leur temps d'exécution peut être très rapide.

Nous avons considéré que notre processus d'initialisation nous assurait un positionnement suffisamment proche de la solution optimale et nous avons également supposé que le terme de régularisation conférerait de bonnes propriétés de régularité au paysage énergétique que nous devons explorer. Dès lors, nous avons choisi d'opter pour l'algorithme Iterated Conditional Modes (ICM) pour minimiser l'énergie de notre modèle déformable, mais nous ne nous interdisons pas l'utilisation du recuit simulé. En pratique, nous l'avons d'ailleurs implanté sans amélioration notable des résultats puisque le volume initial était déjà proche de la solution. Afin d'accélérer la convergence de notre méthode, nous avons également fait le choix d'une approche multi-échelle, à mi-résolution dans un premier temps, puis à pleine résolution. En pratique, et comme nous le verrons en détail lors de la présentation des résultats, l'énergie atteint son minimum en typiquement moins d'1 million d'itérations pour l'échelle la plus grossière, et en moins de dix millions d'itérations à pleine échelle, la solution à mi-échelle servant à initialiser le modèle déformable à pleine échelle. Sur une station dotée d'un processeur cadencé à  $3.2\text{GHz}$  et dotée de  $2\text{Go}$  de RAM, le processus de segmentation dure environ 5 minutes pour une donnée IRM  $T_1$  de résolution millimétrique.

## 7.3 RÉSULTATS

---

La méthode de segmentation que nous avons développée a été dans un premier temps testée et validée sur une base de sujets sains segmentés à partir d'un contraste pondéré en  $T_1$ . Les résultats obtenus ont été comparés aux résultats obtenus en utilisant les suites logiciels Freesurfer et Fsl mettant également à disposition des outils de segmentation des noyaux gris centraux. Cette méthode a, par la suite, été testée dans un cadre multi-contraste pour valider le concept d'utilisation simultanée de plusieurs contrastes. Enfin, elle a été adaptée à la segmentation des noyaux



gris de patients présentant de fortes atrophies de ces structures à l'instar de patients souffrant de la maladie de Huntington.

### 7.3.1 Segmentation d'une base de sujets sains à partir d'IRM $T_1$

Afin de tester et de valider notre méthode de segmentation, nous avons utilisé une base de données d'apprentissage de 27 sujets sains et une base de données de test constituée de 18 sujets sains. La figure 7.5 montre la superposition des résultats de la segmentation automatique obtenus pour un sujet sain superposés sur l'IRM  $T_1$  du même sujet, en partant du volume initial (7.5.a), en passant par le volume segmenté à mi-résolution (7.5.b) et en arrivant au volume final (7.5.c) segmenté à pleine résolution. Les valeurs des coefficients de pondération choisis sont égaux à  $(K_{T_1}, K_v, K_s, K_a, K_p) = (2, 14 \times 10^3, 11 \times 10^3, 5, 0.4)$ . Ces valeurs ont été choisies en effectuant une série de tests de plages de valeurs en partant de coefficients égaux à 1 pour tous les termes d'énergie et en ajustant ces coefficients en fonction de l'évolution des différentes valeurs des termes de l'énergie et de la qualité de la segmentation.

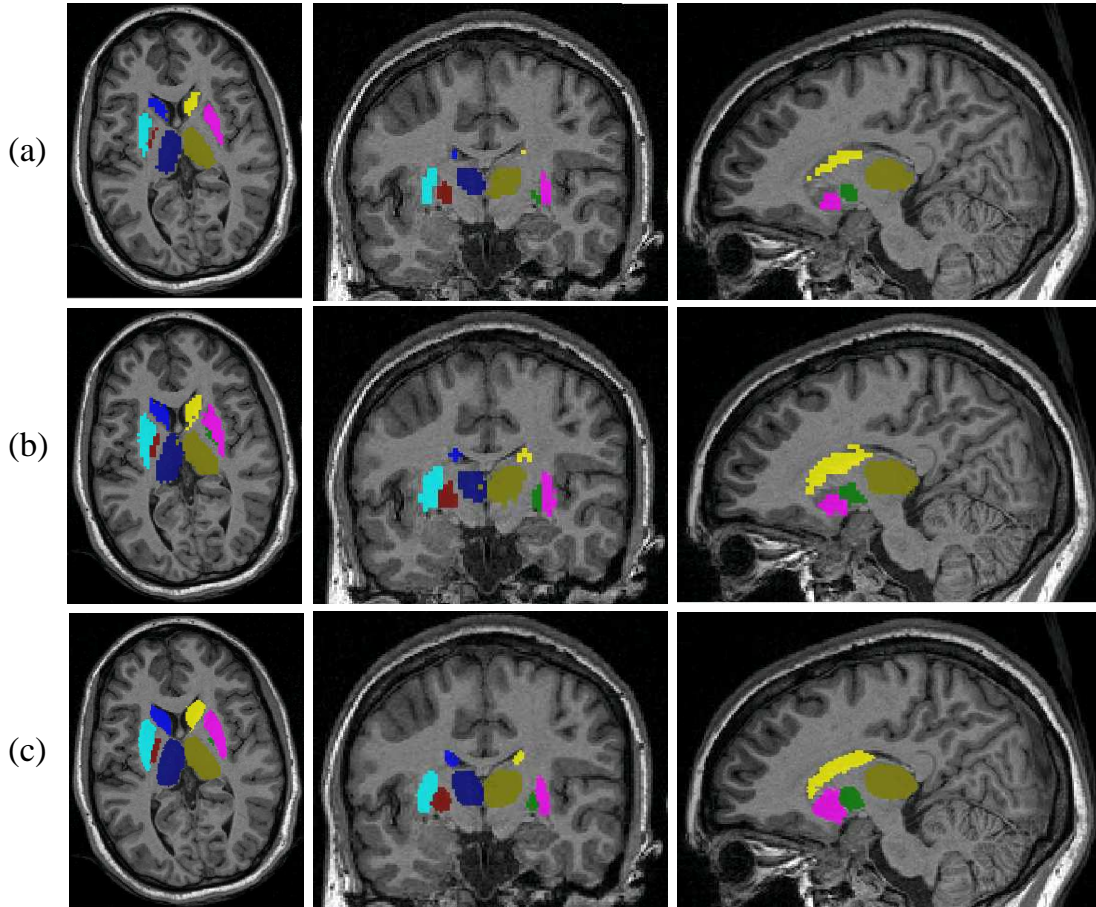


FIG. 7.5: Segmentation des noyaux gris centraux à partir d'une image pondérée en  $T_1$  pour un sujet test. (a) Volume initial. (b) Segmentation à mi-résolution. (c) Segmentation à pleine résolution.

La différence d'ordre de grandeur entre  $K_v$  et  $K_s$  et les autres coefficients s'explique par le fait que la surface et le volume sont des informations à portée globale, alors que les autres mesures sont prises localement. Nous avons tracé les courbes qui représentent l'évolution de chaque terme intervenant dans l'énergie au cours du processus de segmentation fournissant la segmentation de la figure 7.5. Ces courbes sont illustrées dans les figures 7.6 et 7.7 pour les deux échelles utilisées : mi-résolution et pleine résolution, respectivement. Lors de l'étape de segmentation à mi-résolution, nous observons une diminution de l'énergie globale tout au long de la segmentation. Les énergies d'attache aux données, d'atlas et de régularisation augmentent puis diminuent. L'augmentation est due à un gonflement des structures guidé par les énergies de surface et de volume qui se stabilisent par la suite permettant aux autres énergies de diminuer afin d'assurer une configuration qui corresponde à la fois à des niveaux de gris optimaux pour les structures tout en maximisant les probabilités dans l'atlas et en assurant une certaine régularité. Lors de l'étape de segmentation à pleine résolution, l'énergie globale ainsi que tous les autres termes de l'énergie diminuent pour converger vers une solution plus précise à l'exception du terme de régularisation qui augmente légèrement au début puis diminue. Cette augmentation est probablement due au passage de la mi-résolution à la pleine résolution qui diminue la régularité des structures au début du processus d'échange d'étiquettes étant donné que la sélection des points du front est aléatoire.

Pour évaluer la qualité de la segmentation fournie par notre méthode, nous avons comparé des segmentations automatiques des noyaux avec des segmentations manuelles effectuées par un expert. Les critères de validation utilisés sont les mêmes que ceux utilisés pour la segmentation des ventricules et décrits dans la sous section 6.3.1. Ces critères de validation ont été calculés à partir des segmentations automatiques obtenues par notre méthode et celles obtenues par Freesurfer [Fischl, 2002] et Fsl-FIRST [Patenaude, 2007]. Le tableau 7.3 donne une comparaison des résultats obtenus par les 3 méthodes de segmentation. Une moyenne des coefficients obtenus pour l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche a été faite. Ce tableau montre que

structure	Thalamus	Caudé	Putamen	Pallidum
Notre méthode	$0.95 \pm 0.03$	$0.87 \pm 0.03$	$0.89 \pm 0.06$	$0.92 \pm 0.02$
Freesurfer	$0.83 \pm 0.02$	$0.82 \pm 0.07$	$0.82 \pm 0.03$	$0.78 \pm 0.02$
FSL-FIRST	$0.82 \pm 0.03$	$0.82 \pm 0.06$	$0.89 \pm 0.02$	$0.81 \pm 0.03$

TAB. 7.3: Comparaison de la moyenne du coefficient de Dice obtenu avec notre méthode sur 18 sujets avec ceux obtenus avec Freesurfer et FSL-FIRST.

les résultats obtenus par notre méthode se rapprochent plus des segmentations manuelles que ceux obtenus à travers l'utilisation des outils de Freesurfer et Fsl pour



## Echelle: mi-résolution

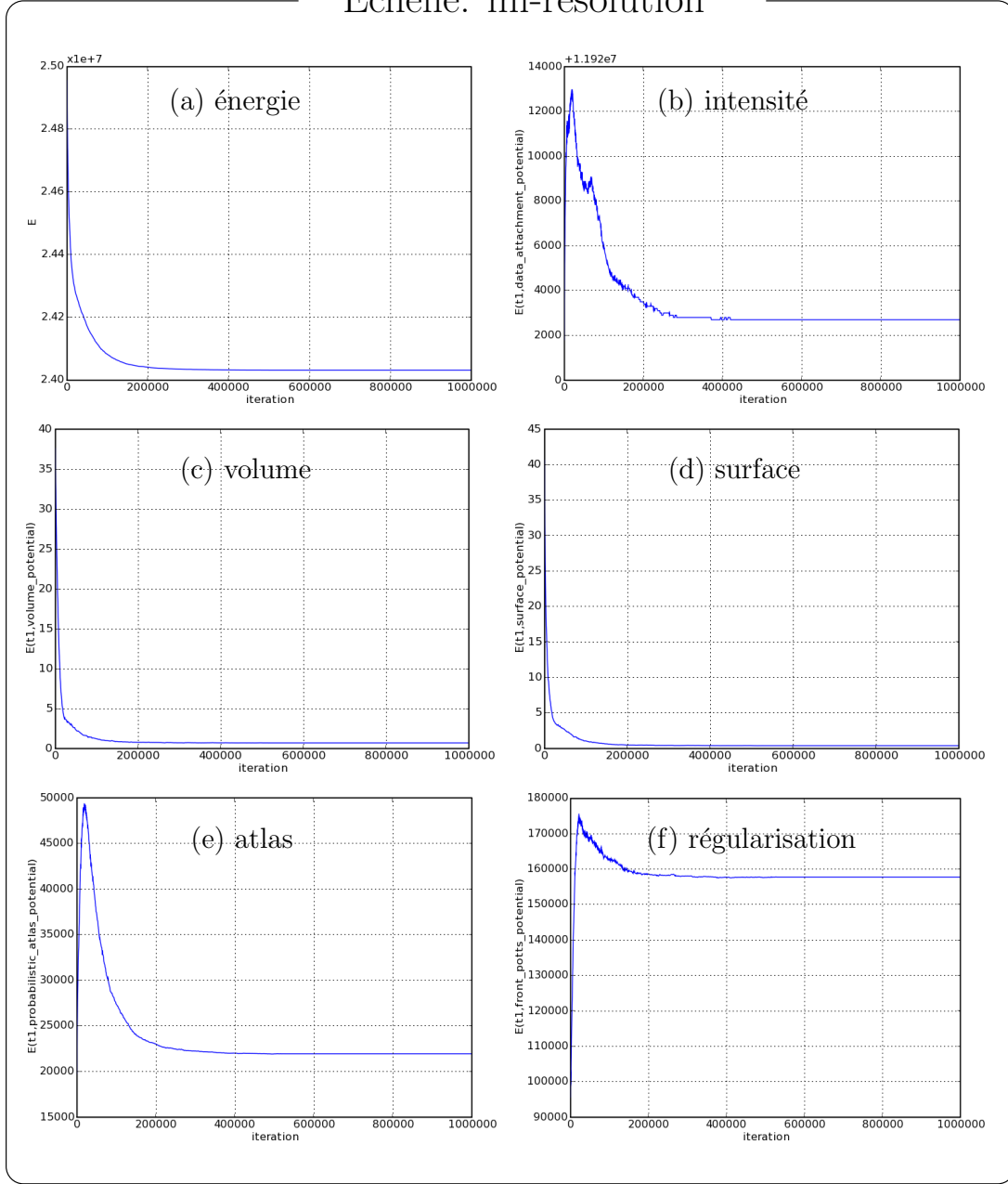


FIG. 7.6: *Evolution des différents termes d'énergie lors du processus de segmentation à mi-résolution. (a) énergie globale. (b) potentiel d'attache aux données. (c) potentiel lié au volume. (d) potentiel lié à la surface. (e) potentiel lié à l'atlas. (f) potentiel de Potts.*

le thalamus, le noyau caudé et le pallidum. Pour le putamen, les résultats que nous avons obtenus sont équivalents à ceux fournis par FSL-FIRST. Bien que ces résultats forment une validation de notre méthode et montrent sa précision, il est important de souligner que les segmentations manuelles utilisées pour la validation ont été effectuées par le même expert qui a segmenté manuellement les sujets utilisés pour

## Echelle: pleine résolution

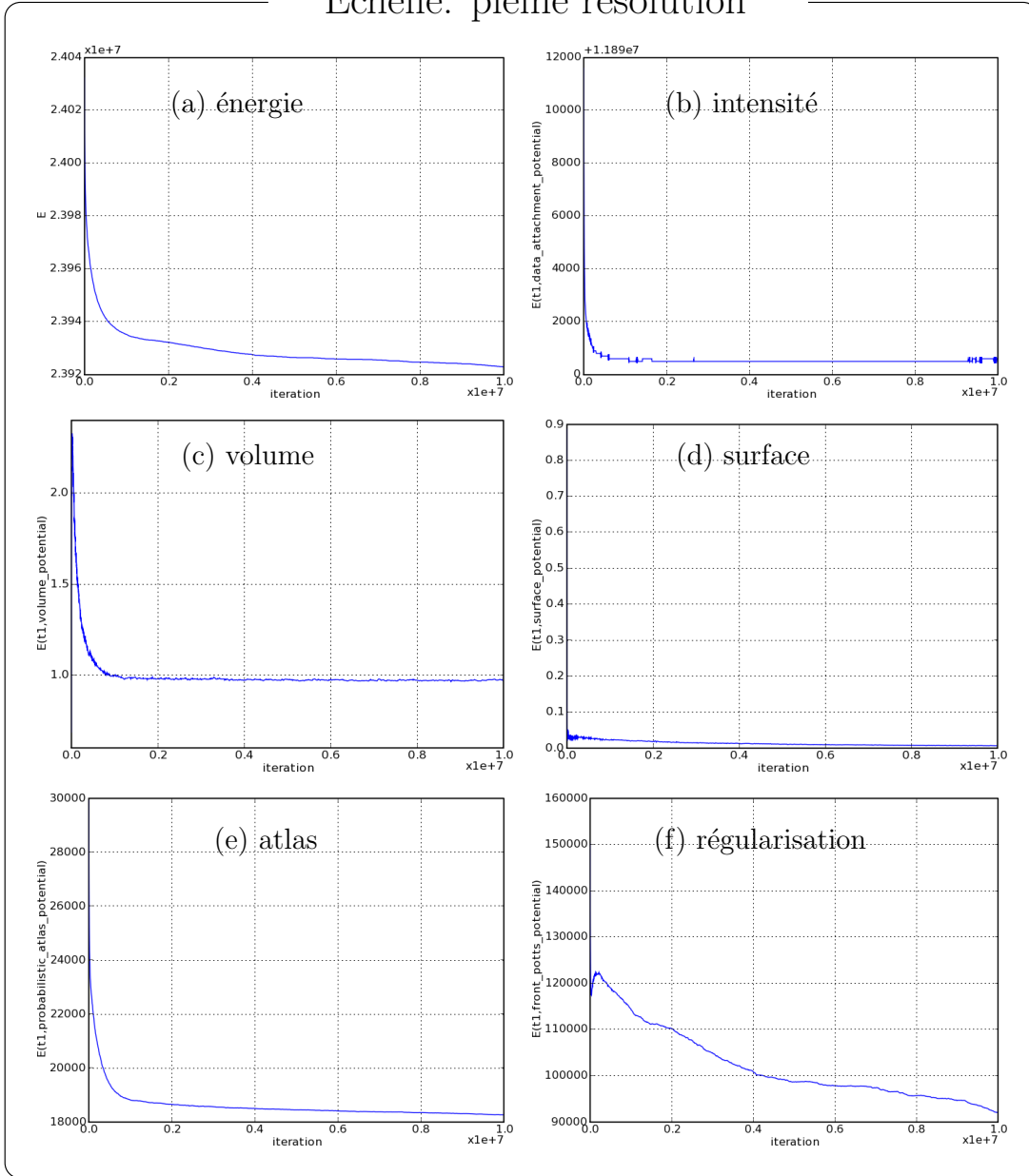


FIG. 7.7: Evolution des différents termes d'énergie lors du processus de segmentation à pleine résolution. (a) énergie globale. (b) potentiel d'attache aux données. (c) potentiel lié au volume. (d) potentiel lié à la surface. (e) potentiel lié à l'atlas. (f) potentiel de Potts.

l'apprentissage. Ce détail peut former un biais dans la validation en faveur de notre méthode par rapport aux résultats obtenus par les autres méthodes.

### 7.3.2 Segmentation de sujets sains dans un cadre multi-contraste

L'approche proposée dans le cadre de cette thèse permet l'utilisation de plusieurs contrastes. Nous avons testé cette méthode pour la segmentation des noyaux gris

centraux à partir d'images pondérées en  $T_1$  et de cartes de FA. La combinaison de ces deux contrastes peut être d'un grand intérêt pour la segmentation. En effet, les noyaux gris ont un signal homogène dans les images pondérées en  $T_1$  mais certains noyaux présentent des bords difficiles à détecter. C'est le cas du thalamus et du pallidum. Or les frontières de ces deux structures se distinguent parfaitement dans les cartes d'anisotropie fractionnelle à cause du fort gradient d'anisotropie existant entre la substance grise qui les constitue (de FA très faible) et la substance blanche les entourant, de FA élevée (figure 7.8). Il s'agit donc de mettre à profit ce contraste important. Nous proposons donc l'utilisation conjointe des données d'IRM pondérées en  $T_1$  et des cartes de FA qui joueront un rôle de "barrière" interdisant les fronts correspondant au thalamus et au pallidum de se propager au sein de la substance blanche.

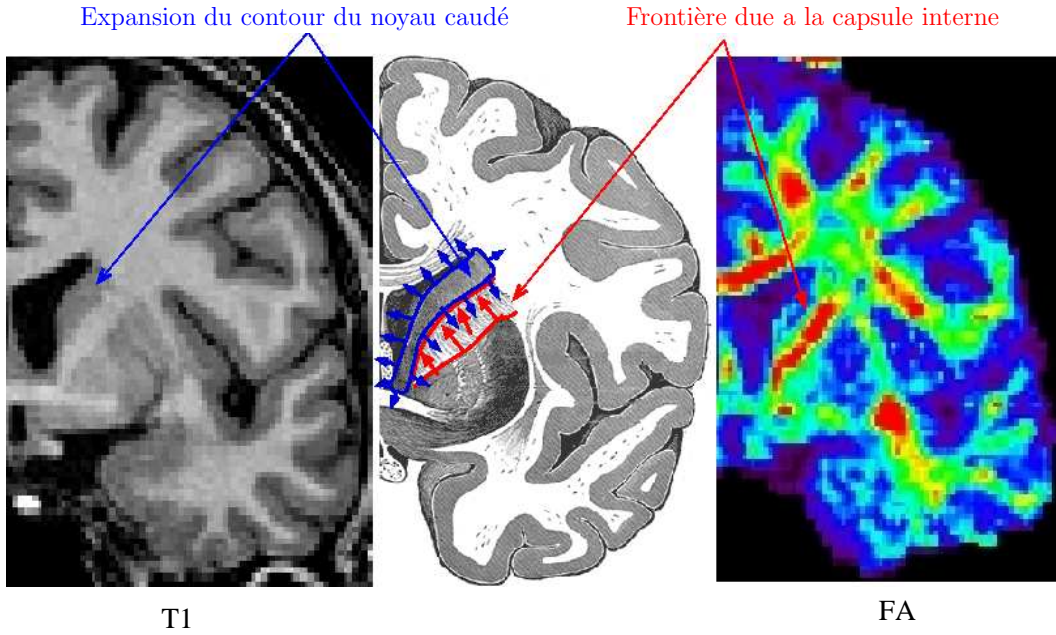


FIG. 7.8: Combinaison de deux contrastes complémentaires : l'IRM  $T_1$  révélant les noyaux gris centraux et le contraste FA bornant la propagation des fronts au sein de la substance blanche.

Pour étudier l'apport de l'ajout de cartes de FA dans la précision de la segmentation automatique, nous avons utilisé une base de données de 13 sujets contenant des images pondérées en  $T_1$  ainsi que des données de diffusion [Poupon et al., 2006]. 9 sujets ont été utilisés comme base d'apprentissage et 4 sujets comme base test. Les valeurs des coefficients de pondération choisis pour les différents termes de forme et de régularisation sont les mêmes que ceux utilisés pour la segmentation à partir du contraste  $T_1$ . Concernant l'énergie d'attache aux données, nous avons attribué le même coefficient pour les deux contrastes  $T_1$  et FA :  $(K_{T_1}, K_{FA}, K_v, K_s, K_a, K_p) = (2, 2, 14 \times 10^3, 11 \times 10^3, 5, 0.4)$ .

Les figures 7.9 et 7.10 montrent, pour un sujet test, l'évolution des différents termes de l'énergie à mi-résolution et à pleine résolution, respectivement. Lors de la phase

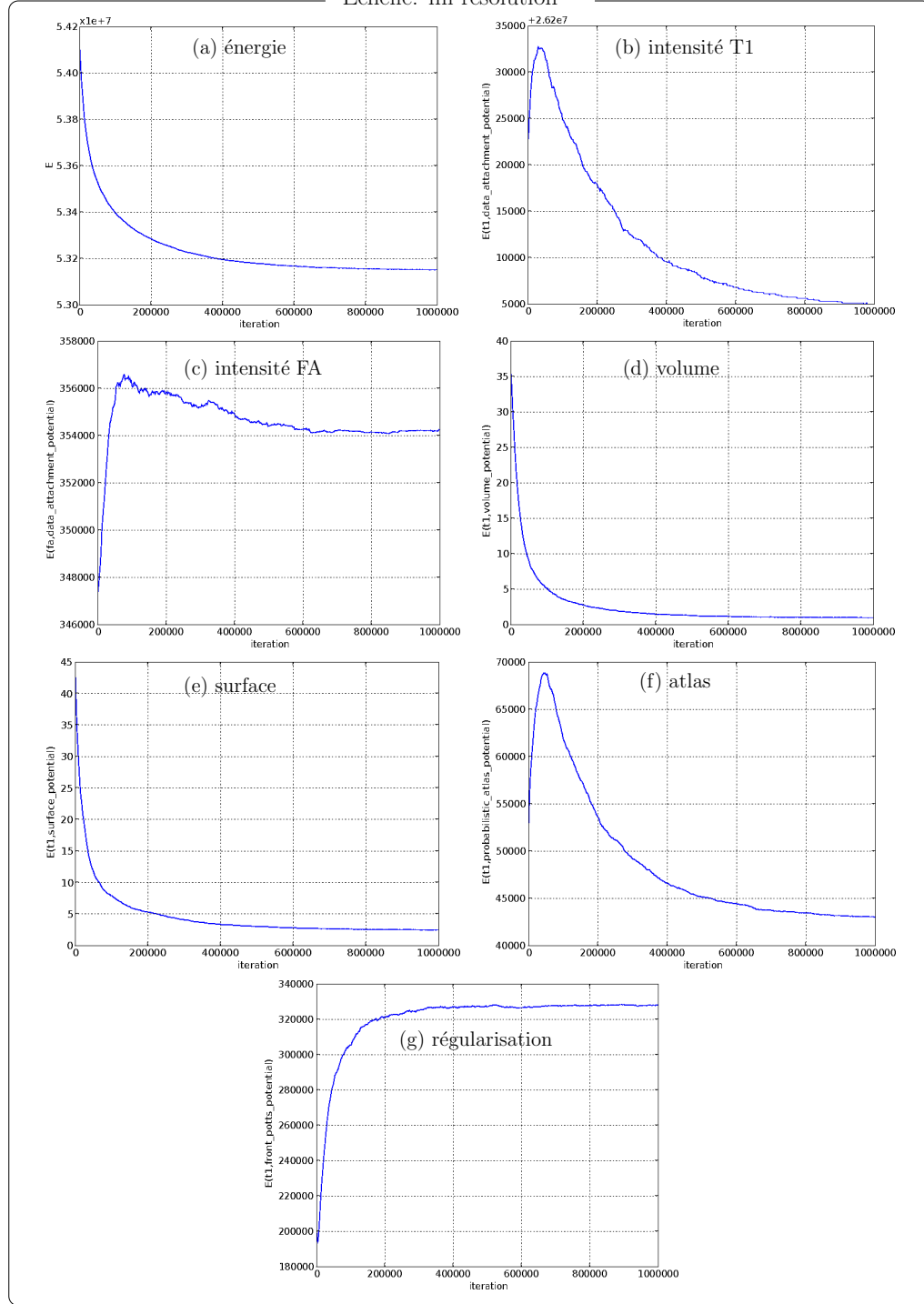


FIG. 7.9: Evolution des différents termes d'énergie lors du processus de segmentation à mi-résolution. (a) énergie globale. (b) potentiel d'attachement aux données du contraste  $T_1$ . (c) potentiel d'attachement aux données du contraste FA. (d) potentiel lié au volume. (e) potentiel lié à la surface. (f) potentiel lié à l'atlas. (g) potentiel de Potts.

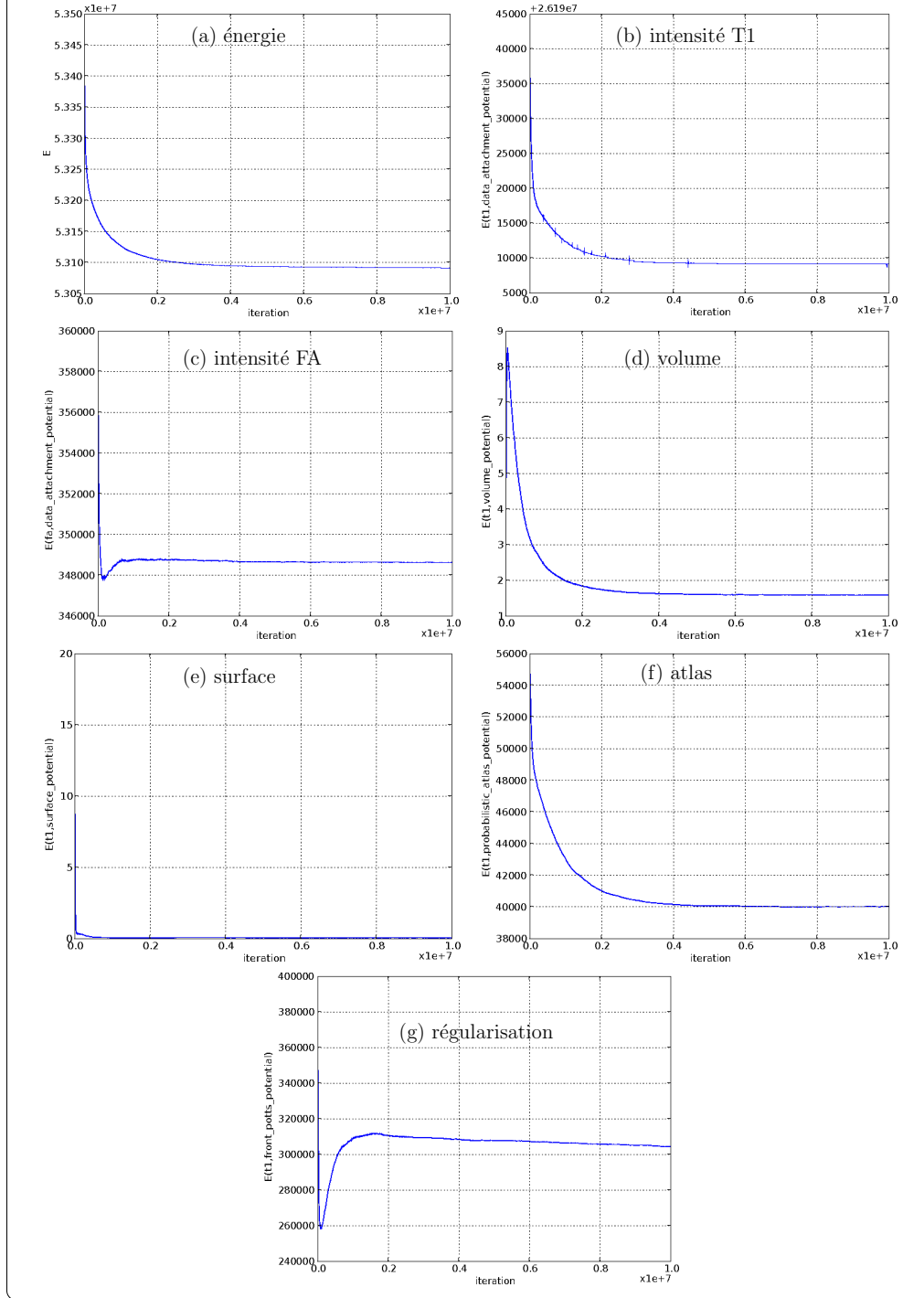


FIG. 7.10: *Evolution des différents termes d'énergie lors du processus de segmentation à pleine résolution. (a) énergie globale. (b) potentiel d'attache aux données du contraste  $T_1$ . (c) potentiel d'attache aux données du contraste FA. (d) potentiel lié au volume. (e) potentiel lié à la surface. (f) potentiel lié à l'atlas. (g) potentiel de Potts.*

de segmentation à mi-résolution, les potentiels d'attache aux données et le potentiel d'atlas augmentent puis diminuent et le potentiel de régularisation augmente puis se stabilise. Cette augmentation est due, comme nous l'avons vu pour la segmentation à partir du contraste  $T_1$ , au gonflement des structures guidé par les potentiels de volume et de surface. Lors de la segmentation à pleine résolution, les différents termes de l'énergie diminuent, à part les potentiels d'attache aux données du contraste FA et le potentiel de régularisation qui diminuent puis augmentent avant de se stabiliser. Cette diminution au début du processus de segmentation à pleine résolution peut être expliquée par le changement d'étiquettes entre structures et fond pour des points qui ont un signal plus proche de celui de la substance blanche et qui passent dans le fond lors du passage à pleine résolution. Ces points ayant de fortes valeurs de FA, leur disparition des contours des structures provoque une diminution de l'énergie d'attache aux données du contraste FA ainsi qu'une diminution au niveau du potentiel de régularisation.

La figure 7.11 montre un exemple de résultat de segmentation obtenu pour un sujet test en utilisant une image pondérée en  $T_1$  et puis en utilisant une combinaison entre une image pondérée en  $T_1$  et une carte de FA. La figure montre qu'en utilisant uniquement le contraste  $T_1$ , le contour du putamen s'est propagé dans la capsule interne. L'ajout de cartes de FA a permis de limiter la propagation du putamen dans la substance blanche. Pour quantifier l'amélioration apportée par l'ajout des cartes de

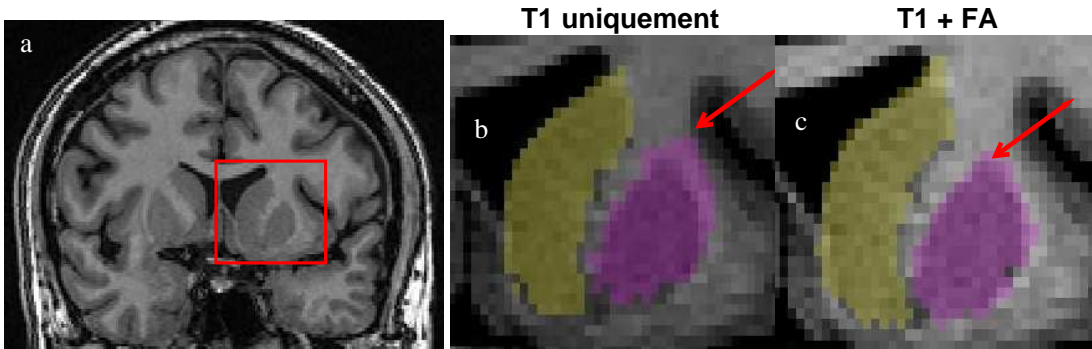


FIG. 7.11: Limitation de propagation des fronts des structures dans la substance blanche par combinaison de contrastes  $T_1$  et FA.

FA, nous avons choisi un critère de comparaison surfacique entre les segmentations manuelles et les segmentations automatiques obtenues avec l'image pondérée en  $T_1$  uniquement puis avec les deux contrastes. Ce choix a été motivé par le fait que les modifications attendues sont au niveau des contours des structures. Ce critère est une modification de la distance de Hausdorff (MHD pour Modified Hausdorff Distance) qui s'exprime sous la forme :

$$MHD(V_M(s), V_A(s)) = \max(g_d(V_M(s), V_A(s)), g_d(V_A(s), V_M(s))) \quad (7.14)$$

avec :

$$g_d(S, T) = \frac{1}{\text{card}(S)} \sum_{p \in S} \min_{q \in T} (d(p, q)) \quad (7.15)$$

Le graphique 7.12 montre les valeurs moyennes et les écarts-types obtenus sur les mesures de  $MHD$  pour différentes structures dans le cas de l'utilisation du contraste  $T_1$  et dans le cas de la combinaison entre  $T_1$  et FA. Les valeurs moyennes de  $MHD$

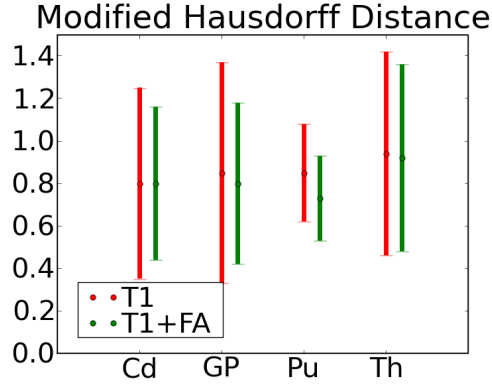


FIG. 7.12: Valeurs de  $MHD$  entre les segmentations manuelles et les segmentations automatiques obtenues à partir de données  $IRM T_1$  uniquement et de données  $IRM T_1$  et FA. Une diminution des valeurs de  $MHD$  est observée lors de l'utilisation des deux contrastes simultanément.

diminuent lorsque les cartes de FA sont rajoutées, pour toutes les structures à part pour le noyau caudé pour lequel la valeur moyenne ne change pas. La diminution la plus forte est observée au niveau du putamen. L'ajout des cartes de FA empêche donc effectivement le front du putamen de se propager dans la substance blanche.

### 7.3.3 Segmentation de patients atteints de chorée de Huntington

Les noyaux gris centraux sont atteints dans de nombreuses pathologies. Cette atteinte peut affecter leur morphologie ainsi que leur connectivité anatomique décrite dans 3.3.4. La caractérisation précise de l'atteinte de ces noyaux est d'un grand intérêt dans ces pathologies d'où l'intérêt d'être en mesure de les segmenter de manière précise et robuste. Nous nous sommes focalisés dans ce qui suit sur la segmentation des noyaux gris centraux chez des sujets atteints de la maladie de Huntington. Cette maladie affecte les noyaux gris centraux, en particulier le striatum qui est atrophié chez les patients. L'atrophie du striatum est telle que l'utilisation d'un atlas probabiliste et de statistiques de forme, construits à partir d'une base de sujets sains se révèle inadaptée. En effet, les volumes des noyaux caudés et putamen peuvent être réduits de 50% et les cartes probabilistes de localisation de ces 2 structures peuvent devenir complètement fausses. Il est alors nécessaire de construire un atlas probabiliste et de calculer des *a priori* de forme à partir d'une base d'apprentissage correspon-



dant à cette pathologie. Nous voyons donc ici l'intérêt de construire une bibliothèque d'atlas adaptés à chaque pathologie et possiblement à chaque tranche d'âge. Pour segmenter des sujets atteints de la maladie de Huntington, nous avons donc effectué l'étape d'apprentissage à partir d'une base de 7 sujets atteints de cette maladie. Les statistiques de forme, d'intensité ainsi que l'atlas probabiliste ont été calculés à partir de ces sujets. La figure 7.13 montre un exemple de comparaison entre une segmentation automatique des noyaux obtenue en utilisant un apprentissage à partir de sujets sains 7.13(a) et un apprentissage effectué à partir de patients atteints de la maladie de Huntington 7.13(b). Cette figure montre que dans le cas d'atrophies

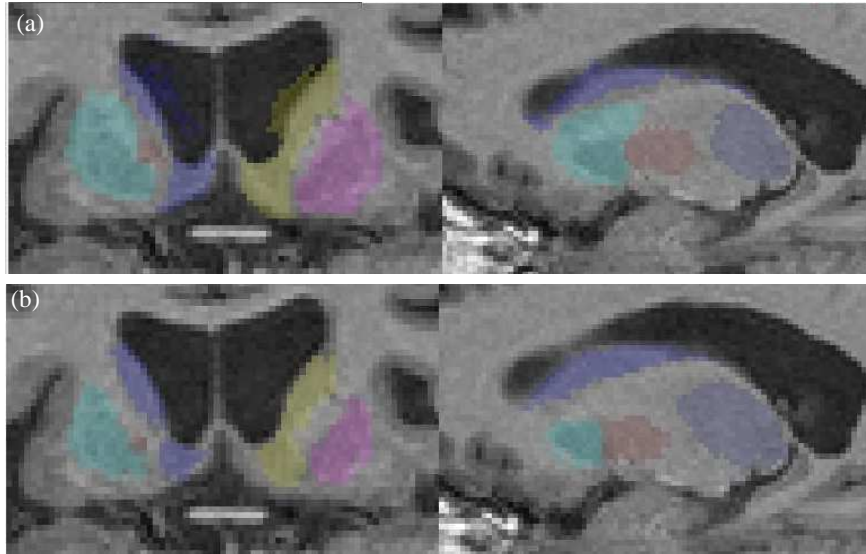


FIG. 7.13: *Segmentation des noyaux gris centraux chez un patient atteint de la maladie de Huntington en effectuant un apprentissage à partir d'un atlas constitué de : (a) sujets sains, (b) patients atteints de chorée de Huntington.*

importantes, l'utilisation d'un apprentissage inapproprié impose aux structures des volumes nettement supérieurs à leurs volumes réels ce qui biaise la segmentation. Afin de quantifier l'amélioration que l'on obtient dans la segmentation des noyaux en utilisant un apprentissage approprié, nous avons utilisé 8 sujets test pour lesquels nous avons segmenté les noyaux avec les deux types d'apprentissages : sujets sains et patients. Les patients Huntington utilisés pour la phase d'apprentissage et la phase de test font partie de l'étude Track-HD [Tabrizi et al., 2009] que nous détaillerons dans le chapitre 10. Les segmentations automatiques obtenues avec les deux types d'apprentissage ont été comparées à des segmentations manuelles effectuées par une experte (docteur Christine Delmaire, du CHU de Lille). Les résultats représentés dans la figure 7.14 montrent que l'utilisation d'un apprentissage approprié fondé sur des patients atteints de la maladie de Huntington augmente significativement le coefficient de Dice ce qui atteste que les segmentations automatiques s'approchent plus des segmentations manuelles et sont donc plus correctes. Les résultats obtenus avec

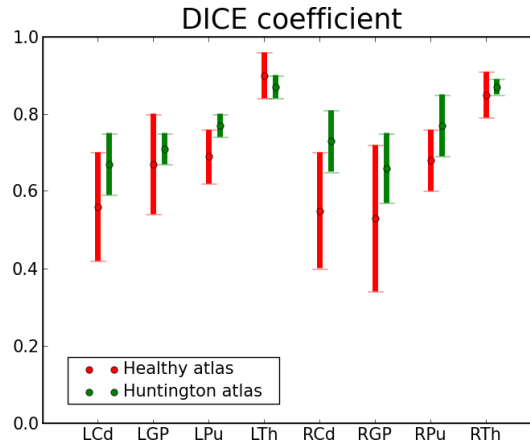


FIG. 7.14: *Evaluation de la qualité de la segmentation chez des patients Huntington en utilisant un apprentissage de sujets sains (rouge) et un apprentissage de patients (vert).*

notre méthode ont été aussi comparés à ceux obtenus avec les logiciels Freesurfer et FSL-FIRST (tableau 7.4). Pour le globus pallidus et le thalamus, les résultats obtenus

structure	Thalamus	Caudé	Putamen	Pallidum
Notre méthode	$0.86 \pm 0.02$	$0.70 \pm 0.08$	$0.77 \pm 0.06$	$0.69 \pm 0.07$
Freesurfer	$0.83 \pm 0.03$	$0.73 \pm 0.03$	$0.76 \pm 0.03$	$0.66 \pm 0.08$
FSL-FIRST	$0.82 \pm 0.02$	$0.65 \pm 0.04$	$0.78 \pm 0.03$	$0.64 \pm 0.13$

TAB. 7.4: *Comparaison des valeurs moyennes du coefficient de Dice pour une population de sujets atteints de la chorée de huntington segmentés en utilisant : notre méthode, FSL-FIRST et Freesurfer.*

nus avec notre méthode sont plus précis que ceux obtenus avec Freesurfer et FSL. Les résultats obtenus avec notre méthode pour le noyau caudé sont meilleurs que ceux obtenus avec FSL mais moins précis que ceux obtenus par Freesurfer. Nos résultats présentent un fort écart type des coefficients de Dice ce qui veut dire que la qualité des résultats dépend des sujets. Cette variabilité est due à l'utilisation du recalage affine vers le référentiel de Talairach et qui est très sensible à la sélection des 3 points de repères : CA, CP et IH. Une petite imprécision dans ce choix provoque un décalage dans la segmentation des noyaux en particulier le noyau caudé. Enfin, pour le putamen, nous obtenons des résultats légèrement meilleurs que ceux de Freesurfer et comparables à ceux de FSL.

Si nous considérons les résultats des comparaisons dans leur globalité, notre méthode est équivalente aux deux méthodes proposées dans Freesurfer et FSL. Elle présente cependant le grand avantage d'être très rapide : 5 minutes sur un processeur de 3Ghz en comparaison des 25 minutes nécessaires pour FSL et des 24h requises pour Freesurfer.

## 7.4 LIMITES ET AMÉLIORATIONS FUTURES

La méthode de segmentation des noyaux gris centraux proposée dans le cadre de ce travail de thèse présente plusieurs avantages. Elle fournit des résultats comparables à ceux proposés dans la littérature avec un temps de calcul de 5 minutes ce qui constitue un temps bien inférieur aux approches précédentes. Elle autorise aussi l'utilisation de plusieurs contrastes ce qui, à notre connaissance n'a été proposé que par 2 autres approches [Bazin and Pham, 2008; Traynor et al., 2011]. L'explosion actuelle de l'imagerie à très haut champ (7T) s'est accompagnée de nouveaux contrastes en  $T_2^*$  améliorant sensiblement la détection des structures profondes chargées en fer à des concentrations différentes, à l'instar des noyaux gris centraux et des noyaux du tronc (substance noire SN, noyau sous-thalamique STN et noyau rouge RN). Notre méthode sera donc très appropriée à la fusion de ces contrastes avec des contrastes plus conventionnels en  $T_1$ . De plus, cette méthode s'adapte aussi aux cas pathologiques présentant un changement de morphologie des noyaux gris centraux. Malgré ses différents avantages, elle présente certaines limites que nous présenterons dans cette section avec des propositions d'améliorations.

### 7.4.1 Recalage avec l'atlas probabiliste

Le recalage que nous avons utilisé dans le cadre de ce travail de thèse pour calculer la correspondance entre un sujet à segmenter et l'atlas probabiliste repose sur un recalage affine défini à l'aide des 3 points de repères : CA, CP et IH. Ce recalage est donc très sensible à la sélection de ces trois points ce qui constitue une faiblesse de la méthode de recalage. Dans l'avenir, ce recalage sera amélioré de façon à s'affranchir de la sélection des 3 points. Nous nous orienterons vraisemblablement vers un recalage des sujets sur le template du MNI décrit dans 5.3.5, ou sur la construction d'un atlas dans le repère du sujet de la base d'apprentissage dont la "distance" au sujet test serait la plus faible.

### 7.4.2 *A priori* sur l'intensité

Notre méthode utilise des *a priori* sur la forme et l'intensité des structures. Les *a priori* d'intensité utilisés consistent en des coefficients barycentriques qui permettent de caractériser la moyenne du niveau de gris de la structure en fonction des pics de substance grise et de substance blanche détectés à partir de l'histogramme du volume à segmenter. L'inconvénient majeur de ce type d'*a priori* reste qu'il résume les niveaux de gris pris par une structure par sa simple moyenne. Or, dans une structure telle que le putamen, le niveau de gris n'est pas uniforme sur toute la structure. Il se caractérise par des intensités plus élevées dans la partie postérieure du putamen que dans la partie antérieure comme l'illustre la figure 7.15.

Une caractérisation locale des niveaux de gris permettrait de segmenter les structures profondes avec plus de précision. Une solution pour contourner ce problème

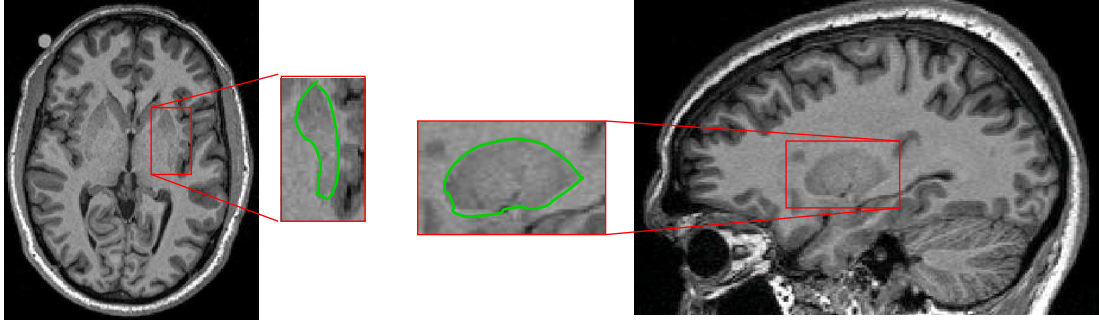


FIG. 7.15: *Gradient antéro-postérieur de l'intensité du signal du putamen.*

serait de construire des atlas statistiques d'intensité. Un atlas statistique d'intensité consiste en un volume 4D dont la quatrième dimension est le nombre de structures. Pour chaque structure, l'atlas statistique contient en chaque voxel une statistique d'intensité calculée à travers une base d'apprentissage. Les valeurs des coefficients  $\alpha_l$  définis dans la section 7.1 ne seraient plus calculées à l'échelle de la structure mais à l'échelle du voxel aboutissant ainsi à un atlas statistique des valeurs de  $\alpha_l$ . Pour un volume  $I$  et un voxel  $v$  donnés :

$$I_l(v) = \alpha_l(v)m_B + (1 - \alpha_l(v))m_G \quad (7.16)$$

où  $I_l(v)$  désigne la valeur du niveau de gris de la structure  $l$  au voxel  $v$ . Pour chaque voxel  $v$  appartenant à une structure  $l$ , son transformé  $T_l(v)$  dans le référentiel de Talairach serait calculé et les valeurs de  $\alpha_l$  seraient moyennées pour tous les voxels, à travers les sujets de la base d'apprentissage. En chaque voxel, la valeur de  $\beta_l$  pourrait être remplacée par les écarts-types des valeurs de  $\alpha_l$  à travers tous les sujets. Les valeurs des moyennes et des écarts-types de  $\alpha_l$  seraient stockées dans des atlas statistiques 4D construits dans le référentiel de Talairach. Pour tout nouveau sujet, des valeurs  $m_l(v)$  et  $\sigma_l(v)$  seraient calculées à partir de ces atlas statistiques et des pics de substance grise  $m_G$  et de substance blanche  $m_B$  de la manière suivante :

$$m_l(v) = m_{\alpha_l}(T_l(v))m_B + (1 - m_{\alpha_l}(T_l(v)))m_G \quad (7.17)$$

$$\sigma_l(v) = \sigma_{\alpha_l}(T_l(v))m_B + (1 - \sigma_{\alpha_l}(T_l(v)))m_G \quad (7.18)$$

L'expression du potentiel d'attache aux données pour le contraste  $T_1$  deviendrait alors :

$$V_{donnees}(l) = W(l) \sum_v \frac{(I(v) - m_l(v))^2}{2\sigma_l(v)^2} \quad (7.19)$$

La figure 7.16 montre un exemple d'atlas de valeurs moyennes de  $\alpha_l$ . Pour chaque structure, les valeurs de  $\alpha_l$  moyennes ne sont calculées que pour les voxels appartenant à la structure en question. Une valeur nulle a été attribuée aux autres voxels. Bien que les atlas statistiques décrits ci-dessus ont été implantés, ils n'ont pas été

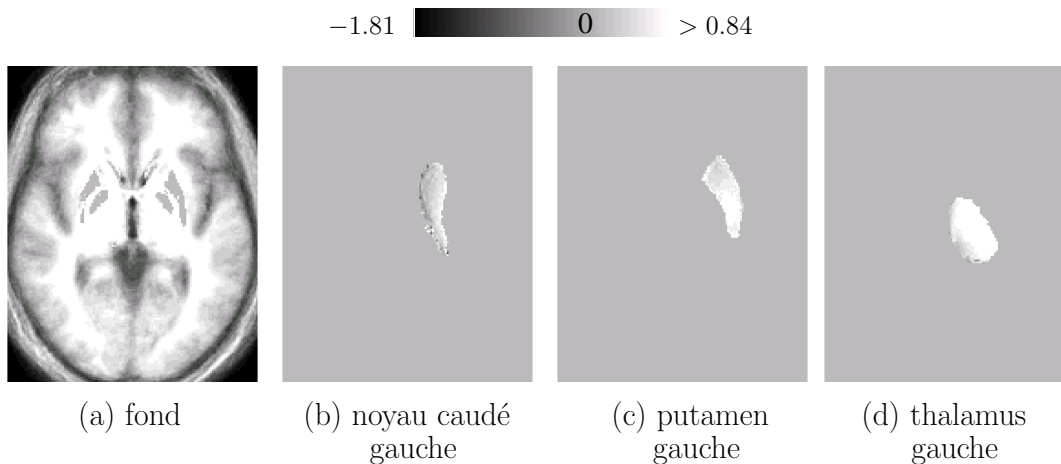


FIG. 7.16: *Atlas statistique des valeurs moyennes de alpha pour le : (a) fond de l'image, (b) noyau caudé gauche, (c) putamen gauche, (d) thalamus gauche.*

utilisés dans ce travail de thèse parce qu'ils rendaient la méthode très sensible au recalage vers le référentiel de Talairach. Cette idée sera exploitée dans le futur lorsque le recalage utilisé par la méthode sera amélioré.

### 7.4.3 Choix du type d'apprentissage

Nous avons montré dans ce travail de thèse que le type d'apprentissage choisi influe sur la qualité des résultats. Une façon simple de tenir compte de la large variabilité entre les sujets est d'utiliser une base de données large incluant toutes les configurations possibles pour les noyaux gris. Une autre façon de faire, et qui à notre avis, fournit des résultats plus précis, consiste à calculer différents atlas construits à partir de différentes bases d'apprentissage et de choisir un apprentissage approprié. Dans le cas de la segmentation de patients atteints de la maladie de Huntington, nous avons montré que le choix de l'apprentissage améliorerait considérablement la qualité de la segmentation. La prochaine étape consisterait à établir une méthode automatique qui choisirait l'atlas le plus approprié pour chaque nouveau sujet et pour différents atlas, et qui dépendraient de l'âge et de la pathologie. Une façon de faire consisterait à considérer pour chaque nouveau sujet les voxels du volume initial et à calculer un critère de ressemblance avec les valeurs des niveaux de gris obtenues avec l'atlas statistique. Ce critère de ressemblance serait calculé à partir de différents atlas et l'atlas choisi serait celui qui maximiserait le critère de ressemblance.

## 7.5 CONCLUSION

La méthode proposée dans le cadre de cette thèse a été testée et validée à la fois sur des sujets sains [Marrakchi-Kacem et al., 2009a,b, 2010b] et des patients [Marrakchi-Kacem et al., 2010a]. Elle fournit des résultats comparables à ceux ob-

tenus dans la littérature mais en un temps largement inférieur. Elle a été utilisée pour segmenter les noyaux gris à partir d'images pondérées en  $T_1$  dans le cadre de collaborations diverses s'intéressant à des problématiques variées [Guevara et al., 2010, 2011a; Sharman et al., 2011]. La rapidité de son temps de calcul est un grand avantage pour des études mettant en jeu de larges bases de données. Par ailleurs, le cadre du modèle déformable utilisé autorise l'utilisation simultanée de différents contrastes. Cette propriété a été testée pour la segmentation des noyaux gris à partir de contrastes  $T_1$  et  $FA$  simultanément. Cette approche pourrait aussi être étendue à la segmentation à partir d'autres contrastes à l'instar des contrastes  $T_2$  ou  $T_2^*$  pour lesquels les noyaux du tronc cérébral apparaissent plus contrastés.

Cette méthode a été intégrée à BrainVISA, dans une boîte à outils appelée Nucleist qui sera mise à disposition de la communauté des neurosciences prochainement et dont j'ai assuré le développement avec l'aide de Mademoiselle Sophie Lecomte [Lecomte, 2010], de monsieur Olivier Riff et de mes encadrants Fabrice et Cyril Poupon. Cet outil servira dans la suite de cette thèse à étudier la connectivité anatomique des noyaux gris centraux et à inférer des biomarqueurs de certaines neuropathologies. Cette application sera développée dans la partie **IV** de ce travail de thèse.





## **Quatrième partie**

# **Connectivité anatomique des noyaux gris centraux**



# ETAT DE L'ART

---

## Contents

---

<b>8.1</b>	<b>Segmentation et parcellisation de la surface corticale</b>	<b>164</b>
8.1.1	Segmentation de la surface corticale	165
8.1.2	Système de coordonnées sur la surface	166
8.1.3	Mise en correspondance des maillages de différents sujets	167
8.1.4	Parcellisation du cortex en régions d'intérêt	168
<b>8.2</b>	<b>Connectivité anatomique des noyaux gris centraux</b>	<b>169</b>
8.2.1	Connectivité anatomique entre noyaux et cortex	169
8.2.2	Connectivité anatomique entre noyaux	171
<b>8.3</b>	<b>L'IRM de diffusion dans l'étude des pathologies cérébrales</b>	<b>172</b>
8.3.1	Analyse en régions d'intérêt	173
8.3.2	Analyse de l'histogramme des cartes de diffusion	173
8.3.3	Analyse voxel à voxel ou "Voxel-Based Analysis"	173
8.3.4	Analyse basée sur la tractographie	173
<b>8.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>176</b>

---

## VUE D'ENSEMBLE

---

L'objectif principal de ce travail de thèse est l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux à l'aide de l'IRM de diffusion et des techniques de suivi de direction des fibres. Les noyaux gris centraux sont connectés entre eux et avec le cortex cérébral. Ils forment des boucles de connexions cortico-sous-cortico-corticales comme nous l'avons décrit dans le chapitre 3. L'étude de ces connexions repose sur plusieurs étapes de traitement des données IRM qui incluent la segmentation des noyaux gris centraux et du cortex cérébral, ou encore l'inférence de la connectivité anatomique cérébrale à l'aide de l'IRM de diffusion et de techniques de suivi de fibres. Les étapes de segmentation des noyaux gris centraux ainsi que les méthodes de suivi de fibres ont été largement détaillées au cours des chapitres 7 et 4 respectivement. Nous nous focaliserons dans ce chapitre sur la segmentation de la surface corticale et sa parcellisation en aires, information requise lorsque l'on s'intéresse à la connectivité entre noyaux et cortex sous l'angle des aires fonctionnelles prises à la surface du cortex. Nous présenterons ensuite un état de l'art des études publiées au sujet de la connectivité des noyaux gris centraux. Cet état de l'art permettra de mieux évaluer l'apport des outils que nous avons développés dans le cadre de cette thèse au regard de la littérature.

**Mots clés :** noyaux gris, cortex, connectivité anatomique, matrice de connectivité, boucles cortico-sous-corticales

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. Tout d'abord nous détaillerons l'outil de segmentation et de parcellisation du cortex que nous avons utilisé dans la section 8.1. Ensuite, nous présenterons un état de l'art des travaux qui se sont intéressés à la connectivité des noyaux gris centraux dans la section 8.2. Enfin, nous présenterons dans la section 8.3 une revue rapide de l'utilisation de l'IRM de diffusion dans l'étude des pathologies cérébrales.

## 8.1 SEGMENTATION ET PARCELLISATION DE LA SURFACE CORTICALE

---

Plusieurs logiciels libres du monde de la neuroimagerie proposent des outils permettant d'extraire de manière robuste la surface corticale. Citons en particulier la suite logicielle Freesurfer développée par le laboratoire de traitement de l'image du Martinos Center for Biomedical Imaging (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) ou la suite logicielle BrainVISA développée par l'Institut d'Imagerie BioMédicale (<http://brainvisa.info>). Nous avons choisi dans ce travail d'utiliser la suite logicielle Freesurfer parce qu'elle possède l'avantage de proposer, en plus de la segmentation de l'interface du cortex,

une mise en correspondance directe entre les maillages des sujets d’une base de données, autorisant ainsi une comparaison directe des sujets entre eux. Dans notre cas, cette propriété est essentielle car nous allons devoir comparer la connectivité des noyaux gris centraux à l’ensemble du cortex, à l’échelle de groupes de sujets sains et de patients. En pratique, nous avons utilisé la boîte à outils BrainVISA-Freesurfer développée par le docteur Alan Tucholka [Tucholka, 2010] permettant d’assurer un pont entre les architectures logicielles des deux environnements Freesurfer et Brain-VISA. Nous présenterons dans cette section un aperçu des méthodes implantées dans Freesurfer qui permettent d’obtenir cette segmentation de la surface corticale mais également sa parcellisation en régions d’intérêt.

### 8.1.1 Segmentation de la surface corticale

La chaîne de traitements du logiciel Freesurfer repose sur l’enchaînement de plusieurs étapes d’analyse d’une IRM  $T_1$  et est détaillée dans [Fischl et al., 1999] et [Dale et al., 1999]. Tout d’abord, le volume à analyser est recalé dans le repère de Talairach, ce qui permettra l’utilisation d’amers provenant de l’atlas de Talairach *a posteriori*. Le biais d’intensité est ensuite corrigé à partir d’une estimation de profil du biais inférée sur la région correspondant à la substance blanche. Puis le crâne est supprimé en utilisant un modèle déformable et les voxels sont alors séparés en deux classes correspondant à la substance blanche ou à son complémentaire. Cette classification repose sur l’analyse locale de l’intensité au sein d’un voisinage centré sur chaque voxel. Les hémisphères cérébraux, le cervelet et le tronc cérébral sont ensuite séparés à l’aide de plans de coupes définis à partir des positions du corps calleux et du tronc cérébral dans le référentiel de Talairach. Un maillage initial de la surface de chaque hémisphère peut alors être calculé à partir des masques de substance blanche des 2 hémisphères. Ces maillages sont alors améliorés pour être positionnés exactement à l’interface gris/blanc, puis à l’interface gris/LCS en chaque vertex. Une contrainte topologique est appliquée à ce processus de création des interfaces gris/blanc et gris/LCS afin d’assurer l’obtention d’interfaces à topologie sphérique. La

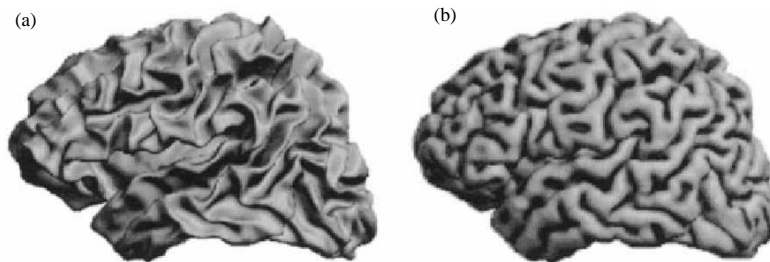


FIG. 8.1: Surface de l’interface gris / blanc (a) et du cortex (b). Figure de [Dale et al., 1999].

figure 8.1 montre un exemple de résultats obtenu pour la surface gris/blanc (8.1.a) et

pour la surface du cortex (8.1.b).

### 8.1.2 Système de coordonnées sur la surface

Nous avons vu dans le chapitre 5 que le recalage vers le référentiel de Talairach est communément utilisé pour mettre en correspondance différents sujets. Ce recalage, bien que très précis pour l'étude des structures cérébrales profondes, présente plusieurs inconvénients dès que l'on cherche à étudier le cortex cérébral. En effet, le recalage volumique donne une faible précision anatomique pour la surface du cortex puisque la distance euclidienne entre deux points dans le volume sous estime la distance géodésique à la surface. Les propriétés métriques du recalage volumique ne reflètent donc pas les propriétés métriques de la surface [Tucholka, 2010].

Pour pouvoir mettre en correspondance les surfaces corticales de différents sujets, il est donc essentiel dans un premier temps de définir un système de coordonnées surfacique. [Fischl et al., 1999] ont proposé un système de coordonnées sphériques. L'utilisation de coordonnées sphériques est justifiée par le fait que chaque hémisphère est topologiquement équivalent à une sphère, lorsqu'on lui applique une fermeture médiale le long des structures sous corticales. La surface corticale reconstruite pour chaque sujet utilisant l'outil développé par [Dale et al., 1999] est transformée en un maillage sphérique de façon à minimiser ces distorsions métriques. Ce maillage est par la suite recalé vers une surface moyenne canonique en tenant compte de surfaces sulco-gyrales. La surface moyenne canonique est générée par combinaison de plusieurs surfaces transformées en surfaces paramétrables. Un système unifié de latitude et de longitude est créé autorisant le moyennage de surfaces à travers différents sujets. Ce procédé est illustré par la figure 8.2 montrant un processus de gonflement de la surface corticale permettant de représenter sillons et gyri "dépliés" à la surface d'une sphère. Le système de coordonnées de la surface moyenne peut être utilisé pour

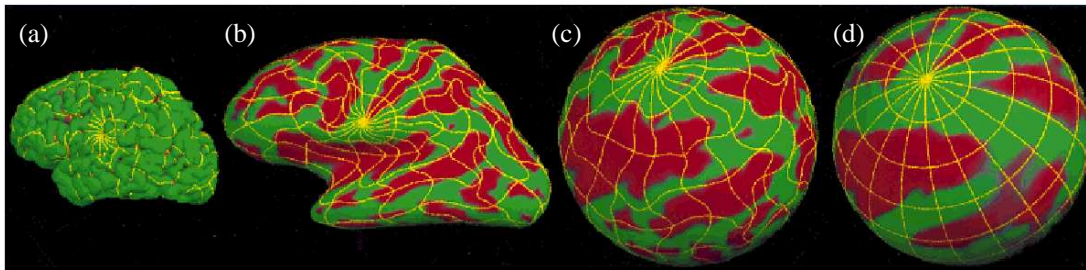


FIG. 8.2: *Système de coordonnées sphériques pour la mise en correspondance surfacique de sujets. (a) Reconstruction de la surface du cortex pour un sujet. (b) Surface gonflée de la surface du cortex. (c) Surface corticale transformée en un maillage sphérique. (d) Surface moyenne utilisée comme modèle. Figure de [Fischl et al., 1999].*

indexer chaque point de chaque surface individuelle. Les principaux avantages de ce système de coordonnées sont les suivants :

- il respecte la topologie intrinsèque de la surface corticale.
- les distorsions métriques introduites dans le processus de recalage sont minimisées explicitement.
- il n’y a pas besoin d’étiquetage manuel de repères anatomiques puisqu’une carte de courbure du cortex entier est utilisée.
- le système de coordonnées est bijectif : chaque point de la surface a une unique coordonnée et chaque coordonnée correspond à un unique point de la surface.

La figure 8.3 montre quatre exemples de recalage effectué entre un sujet et le maillage sphérique moyen pris comme référence. Les cartes des sillons sont représentées en rouge et les cartes des gyri en vert. Les contours bleu représentent les contours de la carte sulco-gyrale pour le maillage sphérique moyen. La première ligne de l’image montre les maillages sphériques des sujets avant recalage avec le modèle et la deuxième ligne montre le résultat du recalage des maillages sphériques avec le modèle. Le recalage déforme les sphères des différents sujets jusqu’à ce que les contours de leurs cartes sulco-gyrales correspondent aux contours de la carte sulco-gyrale du modèle.

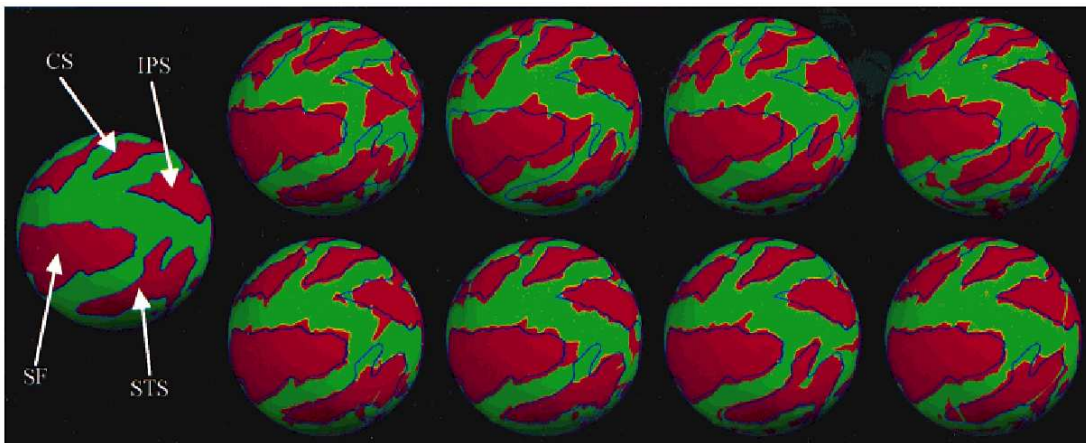


FIG. 8.3: *Recalage sphérique entre surfaces corticales individuelles et le maillage sphérique moyen. CS : Sillon central, IPS : Sillon Intra-Pariétal, SF : Scissure Sylvienne, STS : Sillon Temporal Supérieur. Figure de [Fischl et al., 1999].*

### 8.1.3 Mise en correspondance des maillages de différents sujets

Pour pouvoir comparer la connectivité anatomique ou fonctionnelle de différents sujets à la surface du cortex, il est primordial d’avoir une correspondance entre les maillages de leurs surfaces corticales. L’approche proposée par [Fischl et al., 1999] permet d’aligner différents sujets en les recalant avec un template. La correspondance entre les différents sujets reste cependant difficile à obtenir puisque leurs maillages n’ont pas le même nombre de noeuds et il n’existe pas de correspondance entre les indices des noeuds et leur localisation spatiale. Pour résoudre ce problème,



[Saad et al., 2004; Argall et al., 2006] ont proposé une méthode de rééchantillonnage du maillage de la surface corticale. Ce rééchantillonnage permet d'avoir un nombre de noeuds identique pour tous les sujets. Tout d'abord le maillage est transformé en une sphère, puis recalé sur le modèle de [Fischl et al., 1999] et enfin rééchantillonné. Ce rééchantillonnage a été implanté dans l'outil SUMA qui fait partie du logiciel AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/>). Ce procédé est illustré dans la figure 8.4. [Tucholka, 2010] a développé, dans la boîte à outils BrainVISA-Freesurfer,

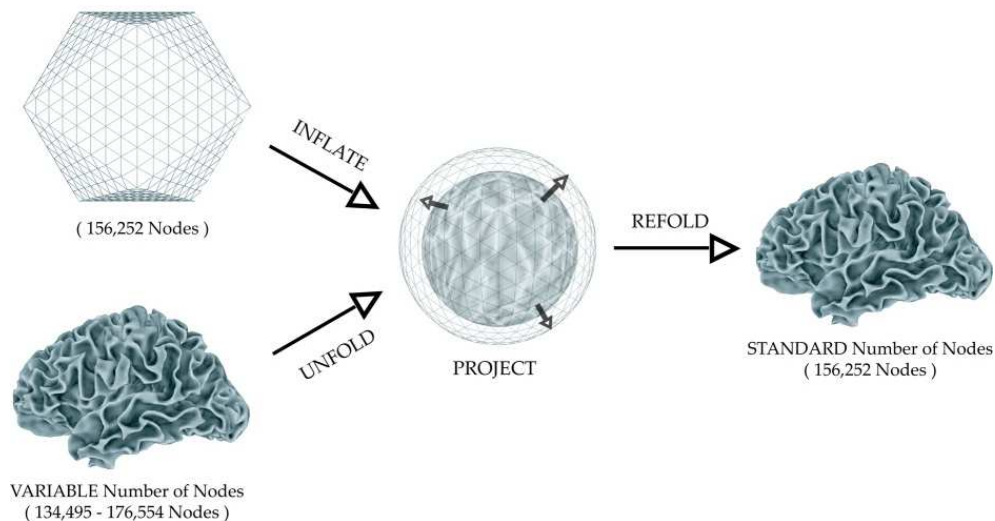


FIG. 8.4: Rééchantillonnage des maillages des surfaces corticales proposé par [Saad et al., 2004] et [Argall et al., 2006].

le même type d'approche, dans laquelle il normalise à la fois le nombre de noeuds et leur indexation. Après gonflement et recalage du maillage de chaque hémisphère sur le template de [Fischl et al., 1999], un rééchantillonnage sur une icosphère (isocadère gonflé en sphère, constitué uniquement de triangles de même taille) de 40962 noeuds, est réalisé. Les coordonnées des noeuds des maillages rééchantillonnés de différents sujets peuvent ainsi être moyennées pour obtenir le maillage d'un cerveau moyen.

#### 8.1.4 Parcellisation du cortex en régions d'intérêt

Il existe plusieurs parcellisations du cortex en régions d'intérêt. Certaines approches se sont intéressées à la parcellisation en gyri [Cachia et al., 2003; Desikan et al., 2006], d'autres en sillons [Rivière et al., 2002; Perrot et al., 2011] ou en sillons et gyri [Fischl et al., 2004]. Nous avons choisi dans le cadre de cette thèse d'utiliser la parcellisation en gyri proposée par le logiciel Freesurfer [Fischl et al., 2004; Desikan et al., 2006] et illustrée dans la figure 8.5. Cette parcellisation résulte d'informations probabilistes provenant d'un étiquetage manuel des gyri de 36 sujets d'une base d'apprentissage, réalisé par des neuroanatomistes. Ces informations anatomiques sont couplées à des informations géométriques fournissant ainsi un étiquetage du cortex

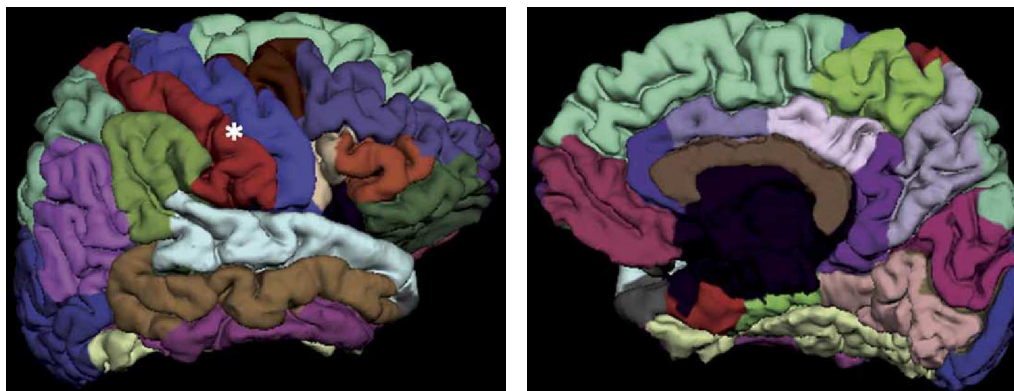


FIG. 8.5: Parcellisation du cortex en gyri de [Desikan et al., 2006].

en sillons et gyri. Cette parcellisation a été convertie dans le format de données de BrainVISA par Alan Tsucholka [Tsucholka, 2010], nous permettant ainsi de l’exploiter.

## 8.2 CONNECTIVITÉ ANATOMIQUE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

Plusieurs études se sont intéressées à la connectivité anatomique des noyaux gris centraux. Les premières études utilisaient des marqueurs histologiques pour suivre les connexions des noyaux gris chez les primates [Alexander and Crutcher, 1990; Haber et al., 2006] ou chez l’humain *post portem* [Karachi et al., 2002]. Ces études ont aidé à comprendre le fonctionnement des boucles cortico-sous-cortico-corticales dans lesquelles les noyaux gris sont impliqués et que nous avons détaillées dans le chapitre 3 de ce manuscrit.

Des études plus récentes utilisent l’IRM de diffusion pour inférer la connectivité anatomique. Nous résumerons dans cette section l’état de l’art de ces méthodes récemment publiées afin d’être en mesure de positionner les développements que nous avons menés sur le sujet.

### 8.2.1 Connectivité anatomique entre noyaux et cortex

La première méthode qui s’est intéressée à l’étude des connexions des structures profondes, à l’aide de l’IRM de diffusion et d’une méthode de tractographie [Behrens et al., 2003b] probabiliste, fut celle proposée par [Behrens et al., 2003a]. Cette étude est partie d’un étiquetage du cortex et des résultats du suivi de fibres entre le thalamus et des régions corticales pour parcelliser le thalamus en sous-territoires définis par leur profil de connectivité. Le cortex fut découpé en une aire préfrontale/temporale, une aire motrice, une aire somatosensorielle et une aire pariéto-occipitale. Ces régions ont été utilisées comme cible : pour chaque voxel du thalamus, les fibres partant du voxel et atteignant le cortex ont été repérées,

contribuant à construire à l'échelle du voxel un vecteur de probabilités de connexion à chacune des aires corticales précédemment définies. L'étiquette correspondant à l'aire corticale la plus fortement connectée est ensuite attribuée à chaque voxel du thalamus donnant le résultat final exposé en figure 8.6. La cartographie obtenue sur le thalamus ressemble au découpage de ce même thalamus en sous-territoires à partir d'une étude histologique. La reproductibilité du résultat à travers différents

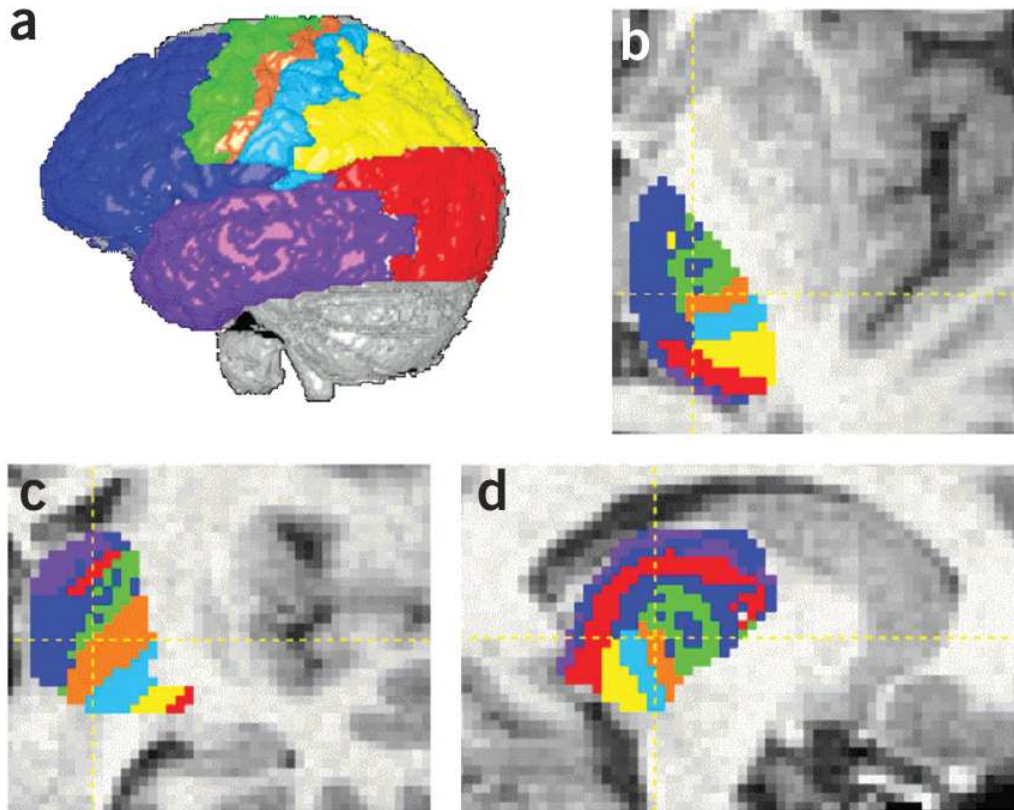


FIG. 8.6: Parcellisation du thalamus en régions d'intérêt en fonction de son profil de connectivité anatomique corticale. (a) régions corticales, (b,c,d) parcellisations du thalamus en régions d'intérêt.

sujets a été testée et validée dans l'étude effectuée par [Johansen-Berg et al., 2005]. La même idée a par la suite été utilisée par [Lehericy et al., 2004a,b] pour parcelliser le striatum, grâce à une méthode de tractographie déterministe [Basser et al., 2000], en fonction de ses connexions aux régions motrices primaires, à l'aire motrice supplémentaire (SMA), et à l'aire pré-motrice supplémentaire (pre-SMA). Ce travail a été étendu par [De Schotten et al., 2007] à une parcellisation plus précise du striatum utilisant davantage de régions corticales. Ces deux études ont montré qu'il existe une organisation topographique des sous-territoires du striatum. [Draganski et al., 2008] ont utilisé la même méthodologie mais en tenant compte aussi des connexions entre noyaux. Ils ont utilisé une méthode de tractographie probabiliste [Parker and Alexander, 2003] pour inférer les connexions entre les noyaux gris et

leurs connexions avec le cortex, en utilisant un profil de connectivité à l'échelle du voxel tenant compte de plusieurs cibles. Ils en ont déduit une parcellisation des noyaux gris (striatum, pallidum et thalamus) en sous-territoires fonctionnels suivant un gradient rostro-caudal de la connectivité corticale. Une étude récente réalisée par [Messe et al., 2010; Messe, 2010] a proposé une approche de type classification hiérarchique bayésienne pour améliorer la parcellisation des noyaux gris centraux. Enfin, [Bach et al., 2011] ont étendus l'approche à la parcellisation de l'amygdale à partir de son profil de connectivité en utilisant la méthode de classification des k-moyennes.

Toutes ces études avaient pour objectif principal la parcellisation des noyaux gris centraux à partir de l'étude de leur connectivité anatomique. Bien que de telles études aient permis d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus grâce à un marquage histologique et qu'elles ont ouvert la porte à plusieurs applications [Cohen et al., 2008], elles présentent toutes l'inconvénient de fournir des frontières fixes entre les sous régions d'une structure. Or, certaines régions fonctionnelles peuvent se superposer anatomiquement. Définir une frontière fixe entre les régions peut donc ne pas rendre compte de la réalité anatomique qui ne connaît pas de frontière en la matière.

Par ailleurs, à notre connaissance, très peu d'études se sont intéressées aux projections corticales des fibres reliant les noyaux gris centraux au cortex chez l'homme. La majorité des études ont été menées chez le primate. [Croxson et al., 2005] est la première étude qui a comparé les trajectoires de fibres cortico-sous corticales chez l'homme et chez le singe. Par la suite, [Leh et al., 2007] ont étudié les projections corticales du striatum chez l'homme. Ils n'ont cependant pas quantifié la force de ces connexions mais se sont juste contentés de décrire les régions frontales auxquelles le striatum est connecté. Une étude récente a quantifié la force de connexion entre le striatum et certaines régions corticales grâce à l'indice de probabilité de connexion fourni par la tractographie probabiliste [Forstmann et al., 2010]. La mesure de cette force de connexion chez plusieurs sujets a été couplée avec des mesures comportementales pour relier les connexions anatomiques à la vitesse de prise de décision. Ces mesures de force de connexion n'ont cependant été faites que sur quelques régions corticales.

### **8.2.2 Connectivité anatomique entre noyaux**

Les études qui se sont intéressées aux connexions entre les noyaux sont beaucoup moins nombreuses que celles qui ont investigué les connexions corticales des noyaux gris centraux. [Leh et al., 2007] se sont intéressés principalement aux connexions entre le striatum et le cortex mais ont aussi identifié des fibres entre le striatum et le thalamus et entre le striatum et le cervelet. De même, [Draganski et al., 2008] qui

se sont focalisés sur les connexions corticales des noyaux gris ont tenu compte des connexions entre noyaux gris pour en fournir une parcellisation. A notre connaissance, [Cohen et al., 2008; Sharman et al., 2011] sont les seuls à s'être intéressés à la force de connectivité entre noyaux indépendamment de leurs connexions corticales. [Cohen et al., 2008] ont relié la force de connexion entre le striatum et l'hippocampe et l'amygdale à des traits de caractères tels que la recherche de nouveauté. [Sharman et al., 2011] ont calculé des indices de connectivité entre noyaux gris centraux pour en déduire un biomarqueur de la maladie de Parkinson.

Toutes ces approches de parcellisation des noyaux ou de caractérisation des chemins de fibres entre noyaux ou entre noyaux et cortex sont fondées sur des méthodes de tractographie qui partent d'une région de départ et arrivent à une région cible. Il est important de savoir que les méthodes de tractographie ne permettent pas de détecter la fin d'une connexion neuronale et le commencement d'une autre. Elles peuvent ainsi créer de fausses connexions directes entre une structure et une autre lorsque cette connexion passe par une troisième structure intermédiaire. Actuellement, aucune méthode d'étude de connectivité et aucun logiciel de traitement de données de diffusion disponible dans la communauté n'a tenu compte de ce type de problème et n'a proposé de solution pour le résoudre. Nous proposerons dans le cadre de cette thèse des solutions à ce type de problématique ainsi que des outils intégrés dans le logiciel Connectomist-2 et utilisables pour tout type d'étude impliquant des structures cérébrales profondes et des régions corticales.

## 8.3 L'IRM DE DIFFUSION DANS L'ÉTUDE DES PATHOLOGIES CÉRÉBRALES

---

L'IRM de diffusion est de plus en plus utilisée pour caractériser des troubles neurologiques. Elle fournit des informations complémentaires aux études morphologiques qui se contentent juste d'étudier des variations de critères morphologiques tels que le volume ou la surface des structures, et aux études fonctionnelles qui caractérisent le fonctionnement ou dysfonctionnement des structures. Nous présenterons dans cette section quelques approches très utilisées pour caractériser des troubles neurologiques à l'aide de l'IRM de diffusion. Les applications à différentes pathologies étant très nombreuses, nous nous contenterons d'en décrire l'aspect méthodologique. L'utilisation de l'IRM de diffusion dans la maladie de Huntington et dans le syndrome Gilles de la Tourette, maladies auxquelles nous nous sommes intéressés dans cette thèse, sera détaillée dans les chapitres 10 et 11 respectivement. La description faite dans cette section s'inspire du livre récemment publié par [Johassen-Berg and Behrens, 2009].



### 8.3.1 Analyse en régions d'intérêt

La majorité des études cliniques impliquant l'IRM de diffusion pour caractériser les pathologies cérébrales mettent en oeuvre une analyse par régions d'intérêt. Cette méthode consiste à délimiter des régions d'intérêt dans le cerveau en se basant sur une connaissance anatomique de ces régions, et à mesurer des coefficients de diffusion à l'intérieur de ces régions. Les mesures les plus utilisées sont les mesures de l'anisotropie fractionnelle (FA) et du coefficient de diffusion apparent (ADC) décrites dans le chapitre 4. Les régions d'intérêt peuvent être tracées soit directement à partir des données de diffusion, soit à partir de données anatomiques et recalées par la suite sur les données de diffusion. Ces méthodes restent locales et ne permettent de caractériser que les régions tracées. Elles dépendent aussi fortement de la précision avec laquelle les régions sont délimitées et du recalage utilisé entre le volume contenant les régions d'intérêt et les données de diffusion.

### 8.3.2 Analyse de l'histogramme des cartes de diffusion

Une approche simple encore régulièrement employée dans la littérature repose sur l'étude des histogrammes des cartes de diffusion (FA, ADC, etc) mesurées sur le cerveau dans sa globalité. La moyenne de ces histogrammes ainsi que les pics les caractérisant constituent des critères de comparaison entre sujets, voire entre groupes. Bien entendu, ces indicateurs restent globaux et ne fournissent aucune information spatiale sur la localisation d'une éventuelle atteinte d'une structure précise.

### 8.3.3 Analyse voxel à voxel ou "Voxel-Based Analysis"

La méthodologie d'analyse la plus utilisée dans les études cliniques demeure l'analyse voxel à voxel appelée "Voxel-Based Analysis" en anglais. Son principe repose sur le recalage iconique des images scalaires issues d'un modèle de diffusion (FA, ADC,  $\lambda_{||}$ ,  $\lambda_{\perp}$ , etc) vers un référentiel commun ou un template et sur le calcul de tests statistiques réalisés en chaque voxel à l'échelle d'un ou plusieurs groupes de sujets. Le succès de cette approche tient davantage à sa relative facilité de mise en oeuvre qu'à la précision des résultats obtenus. En effet, cette précision est liée à la justesse du recalage que l'on sait par exemple être limité dans les régions à forte variabilité anatomique inter-individuelle, à l'instar du manteau cortical. Le crédit accordé aux résultats des tests statistiques effectués à l'échelle du voxel doit toujours prendre en compte la capacité de la technique de recalage rigide ou non rigide à bien mettre en correspondance le même voxel pris chez tous les sujets.

### 8.3.4 Analyse basée sur la tractographie

La tractographie embarque naturellement la géométrie des fibres. Ces fibres, associées en larges faisceaux, sont probablement les régions d'intérêt à privilégier. On

parle alors d'analyse le long des faisceaux ou de "tract-based analysis" en anglais. Une région d'intérêt peut être définie à l'aide de règles anatomiques permettant d'isoler un faisceau donné. Souvent un faisceau part d'une région et cible une région d'arrivée. Le faisceau correspond donc à l'ensemble des fibres reliant les deux régions. Il n'est pas rare de pouvoir ajouter des contraintes supplémentaires en considérant les structures "entravant" le faisceau pour affiner la définition du faisceau recherché et améliorer sa détection en éliminant de potentielles fibres aberrantes. Une définition plus précise du faisceau peut également être obtenue à l'échelle d'un groupe de sujets en fusionnant les faisceaux individuels extraits chez les différents sujets à l'aide de techniques de recalage amenant ces faisceaux vers un référentiel commun [Jones et al., 2002; Pagani et al., 2005]. Cette approche fondée sur une étude de groupe soulève cependant la question de la qualité du recalage. Plusieurs équipes ont travaillé sur le recalage de faisceaux de fibres qui reste un challenge difficile à mener [Zhang et al., 2006; Ziyen et al., 2007; Wassermann et al., 2010; Durrleman et al., 2011]. Une fois le faisceau d'intérêt sélectionné, il peut être utilisé pour définir un masque de la région d'intérêt qui lui correspond à l'aide d'une projection des fibres qui le constituent sur une grille cartésienne pour construire un volume donnant en chaque voxel la probabilité de présence de fibres du faisceau comme le montre la figure 8.7. Il est

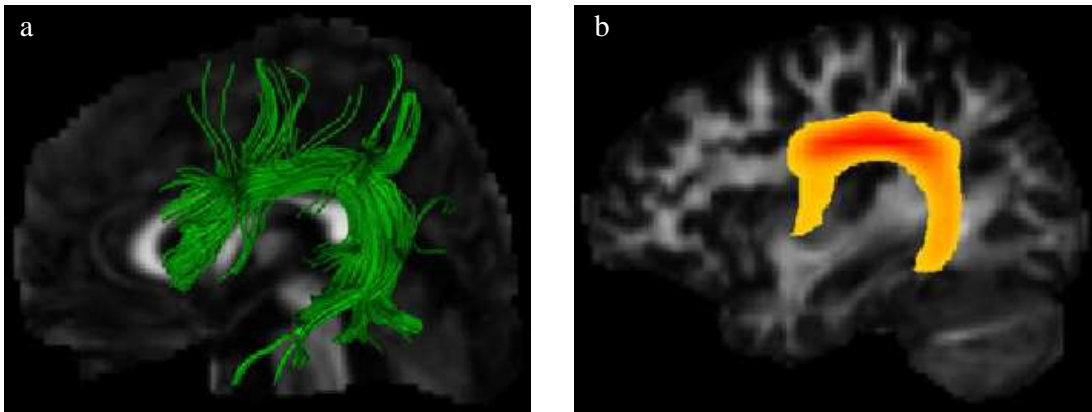


FIG. 8.7: (a) Faisceau arqué en 3d. (b) Cartes de probabilités du faisceau arqué. Figure de [Wassermann et al., 2010].

alors possible d'employer cette carte de probabilité pour inférer une statistique de toute mesure scalaire  $M$  sur le faisceau [Jones et al., 2006] :

$$\langle M \rangle = \sum_v p(v)M(v) \quad (8.1)$$

Un faisceau correspond généralement à un ensemble de fibres de géométries relativement cohérentes pour lesquelles il est aussi envisageable de définir un centroïde. Le centroïde d'un faisceau représente alors la fibre du faisceau de plus faible distance aux autres fibres [Kezele et al., 2008; Guevara et al., 2011b]. La définition d'une abscisse curviligne le long du centroïde permet de représenter l'évolution de n'im-



porte quelle mesure à intervalles réguliers le long du faisceau à l'aide d'un vecteur  $M$ . L'intérêt d'une telle représentation synthétique le long du centroïde d'un faisceau est réel car il est alors envisageable de suivre le profil d'une dégénérescence d'un faisceau dans le cas pathologique (à l'instar des dégénérescences wallériennes [Oppenheim et al., 2003]) ou encore le profil du développement d'un faisceau (à l'instar de la mesure de  $\lambda_{\perp}$  servant de biomarqueur sensible à la myélinisation des axones au cours du développement cérébral [Dubois et al., 2008]).

Si l'on cherche à étudier de manière systématique et automatique le profil d'information le long des faisceaux, deux approches différentes ont vu le jour. La première approche repose sur la classification automatique des fibres en faisceaux [Wassermann et al., 2010; O'Donnell et al., 2006; Guevara et al., 2011b]. L'approche qui a été développée récemment par [Guevara et al., 2011b], repose sur une chaîne de traitements complexes qui permet désormais de détecter automatiquement les faisceaux de fibres à l'échelle d'un sujet (figure 8.8.a) et de les mettre en correspondance à l'échelle d'un groupe de sujets. Les centroïdes des faisceaux constituent le repère anatomique à considérer qui permet d'effectuer n'importe quelle étude statistique fondée sur les faisceaux de fibres et donc de détecter d'éventuelles différences entre sujets ou groupes de sujets. Cet outil innovant permet d'ores et déjà d'analyser les atrophies de la connectivité anatomique cérébrale dans le cas de pathologies où cette connectivité est supposée altérée. Mais il a également permis de construire un atlas des faisceaux de la substance blanche chez le sujet sain incluant non seulement les grands faisceaux connus mais également un réseau de faisceaux sous-corticaux jusqu'alors difficile à modéliser.

La seconde approche proposée pour l'étude systématique le long des faisceaux le fut

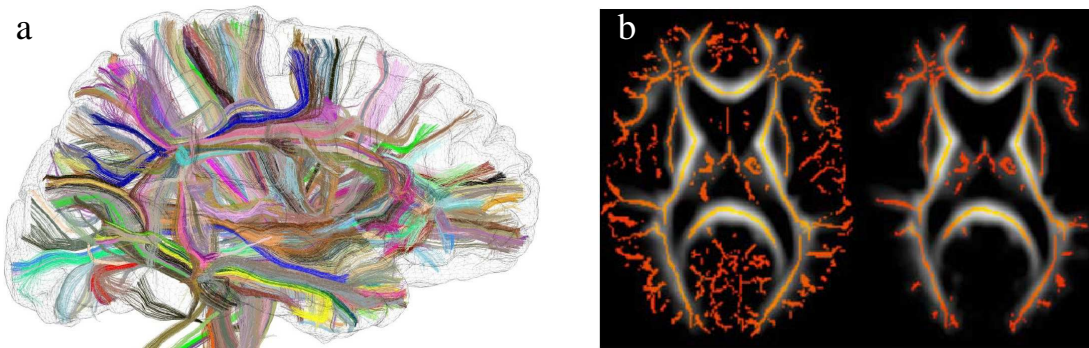


FIG. 8.8: (a) Classification automatique des fibres en faisceaux développée par [Guevara et al., 2011b], (b) Extraction de squelette de la substance blanche à partir d'un seuillage des cartes d'anisotropie fractionnelle [Smith et al., 2006]. Figures de [Guevara et al., 2011b] et [Johassen-Berg and Behrens, 2009], respectivement.

par [Smith et al., 2006] à travers l'outil TBSS (pour Tract Based Spatial Statistics) fourni dans la suite logicielle FSL, qui repose sur la définition d'un squelette de la substance blanche calculé à partir des cartes d'anisotropie de différents sujets d'une

base à étudier (figure 8.8.b). Les profils sont alors mesurés le long de ce squelette. Bien que cette technique connaisse actuellement un grand succès, elle ne fournit cependant pas une information le long des faisceaux puisque les squelettes de la substance blanche ne représentent pas nécessairement les faisceaux.

## 8.4 CONCLUSION ---

Dans ce chapitre, nous avons fini d'introduire les outils que nous avons dû utiliser dans le cadre de cette thèse, notamment les outils d'extraction du cortex cérébral nécessaires à l'étude de la connectivité entre les noyaux et le cortex. Nous avons également présenté un résumé de l'état de l'art de la recherche active autour de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux chez les sujets sains et dans le cadre de pathologies cérébrales. Nous avons vu que, malgré plusieurs publications importantes, la connectivité des noyaux gris centraux chez l'homme reste un domaine encore peu étudié et pour lequel de nombreux développements méthodologiques restent à mener. En particulier, les outils à disposition de la communauté pour étudier la connectivité anatomique des noyaux gris centraux ne tiennent compte d'aucun *a priori* anatomique et peuvent donc facilement conduire à des résultats biaisés par de nombreux faux positifs. Nous proposerons dans ce qui suit des méthodes dédiées à l'étude des connexions anatomiques dans le cerveau avec la tractographie et tenant compte d'*a priori* anatomiques. Ces méthodes seront décrites dans le chapitre 9 et des exemples d'application de ces méthodes à la maladie de Huntington et au syndrome Gilles de la Tourette seront détaillés dans les chapitre 10 et 11 respectivement.

# INFÉRENCE DE LA CONNECTIVITÉ ANATOMIQUE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX

## Contents

---

<b>9.1 Prétraitements des données</b>	<b>178</b>
9.1.1 Traitement des données anatomiques pondérées en T1	179
9.1.2 Traitement des données de diffusion	181
<b>9.2 Sélection des fibres</b>	<b>184</b>
9.2.1 Fibres intersectant un noyau	185
9.2.2 Fibres reliant deux ou plusieurs noyaux	186
9.2.3 Fibres reliant les noyaux au cortex	189
9.2.4 Fibres entre noyaux et régions corticales spécifiques	190
<b>9.3 Cartes surfacique de connectivité corticale</b>	<b>191</b>
9.3.1 Connectivité entre les noyaux et le cortex entier	191
9.3.2 Connectivité entre noyaux et régions corticales	194
<b>9.4 Cartes volumiques de densité de connexion</b>	<b>195</b>
9.4.1 Densité des connexions des noyaux	196
9.4.2 Densité des connexions reliant deux noyaux	196
9.4.3 Densité des connexions entre noyaux et cortex	197
9.4.4 Densité des connexionx entre noyaux et régions corticales	198
<b>9.5 Proportion de territoires fonctionnels</b>	<b>199</b>
9.5.1 Sous-territoires des noyaux connectés au cortex	199
9.5.2 Sous-territoires des noyaux connectés aux autres noyaux	201
<b>9.6 Conclusion</b>	<b>202</b>

---

## VUE GLOBALE

---

L'objectif principal de ce travail de thèse étant l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux, nous avons dû développer un certain nombre d'outils d'analyse des données d'IRM anatomique  $T_1$  et de diffusion afin d'extraire cette information. Nous avons en particulier attaché une grande importance à la pertinence anatomique des résultats délivrés, et nous avons injecté des *a priori* anatomiques lorsque cela était nécessaire. Nous avons donc développé un premier outil qui permet d'extraire les fibres reliant les noyaux gris centraux entre eux et au cortex cérébral. Puis nous avons mis en place un second outil qui permet la projection de l'information de connectivité entre les noyaux et le cortex, directement à la surface corticale (cartes surfaciques de connectivité des noyaux) et un troisième outil qui permet la construction de cartes volumiques de densité des connexions d'un noyau à n'importe quelle région cérébrale. Nous détaillons dans ce chapitre ces outils en soulignant leur originalité par rapport aux outils déjà à disposition de la communauté et en illustrant les résultats qu'ils permettent d'obtenir sur un sujet test. Ces outils constituent les piliers de la chaîne de traitement qui sera mise en place dans l'étude des modifications putatives de la connectivité dans le cas de la maladie de Huntington et du syndrome Gilles de la Tourette abordés aux cours des chapitres 10 et 11.

**Mots clés :** noyaux gris, IRM de diffusion, connectivité anatomique, tractographie, cortex

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. Après avoir détaillé tous les prétraitements à appliquer aux données pour étudier la connectivité des noyaux gris centraux au cours de la section 9.1, la section 9.2 sera dévolue à la présentation des méthodes de sélection des fibres en tenant compte des boucles cortico-sous-cortico-corticales. Ces fibres sélectionnées sont utilisées par la suite dans les sections 9.3 et 9.4 pour construire des cartes de connectivité corticale ainsi que des cartes volumiques de densité de connexions. Enfin, dans la section 9.5, nous montrons comment ces cartes peuvent être utilisées pour déterminer la proportion de chaque territoire fonctionnel au sein des noyaux gris centraux.

## 9.1 PRÉTRAITEMENTS DES DONNÉES

---

Les outils que nous avons développés dans le cadre de cette thèse sont dédiés à l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux. L'utilisation de ces outils nécessite cependant d'avoir au préalable pré-traité les données  $T_1$  avec la suite logicielle BrainVISA et les données de diffusion avec l'outil Connectomist-2. L'extraction de la surface corticale est quant à elle réalisée à l'aide du logiciel FreeSurfer déjà introduit précédemment. Nous présenterons dans cette section une vue

globale de toutes les étapes de traitement de données à effectuer avant de pouvoir utiliser les outils que nous avons proposés dans le cadre de cette thèse (voir figure 9.1). Les résultats de chaque étape seront illustrés pour un sujet test extrait de la base de données acquise au sein du centre NeuroSpin dans le cadre du projet Archi visant à étudier l'architecture du cerveau.

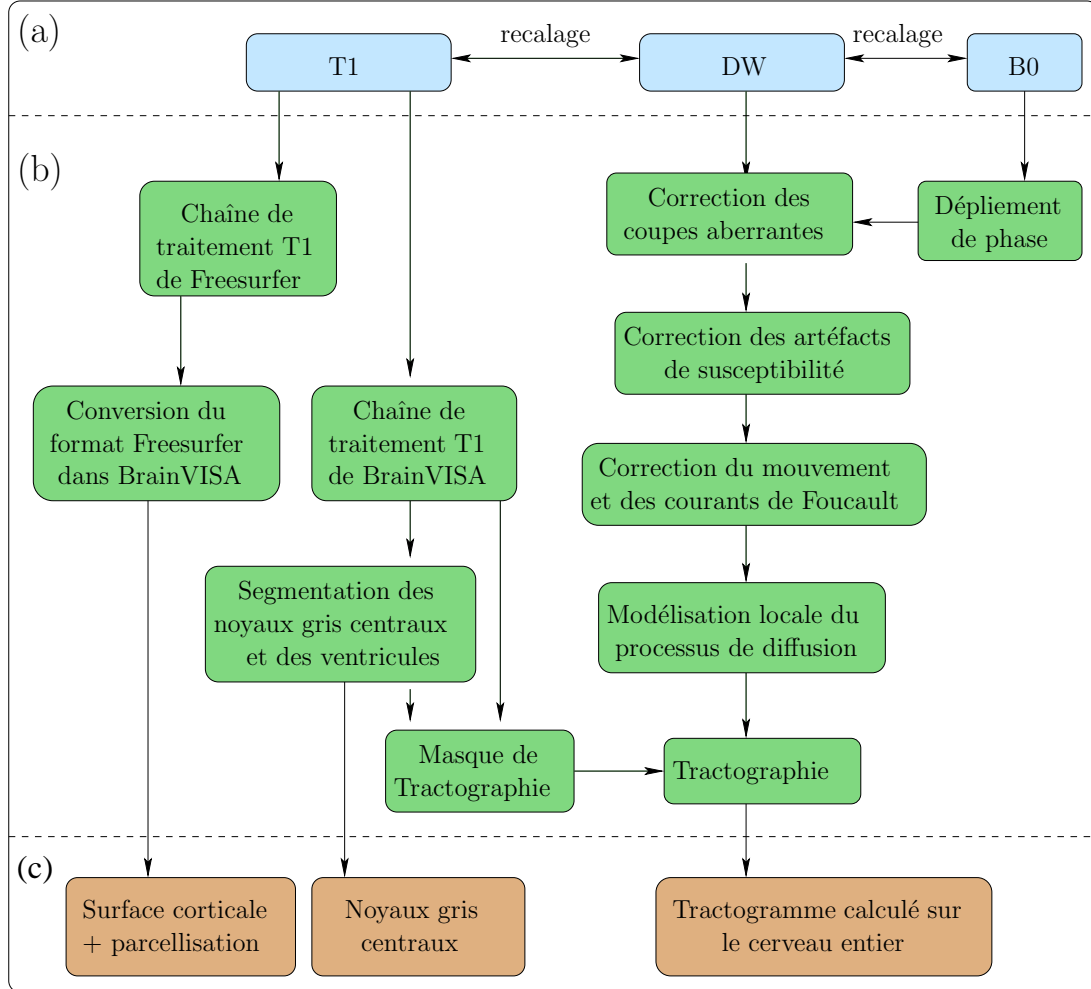


FIG. 9.1: Vue globale des étapes de traitement des données. (a) données d'entrée, (b) étapes de pré-traitement, (c) données de sortie utilisées pour inférer la connectivité anatomique des noyaux gris.

### 9.1.1 Traitement des données anatomiques pondérées en T1

Les données anatomiques pondérées en  $T_1$  sont traitées essentiellement avec la suite logicielle BrainVISA mais la suite logicielle Freesurfer est également employée pour extraire les maillages de la surface corticale parce qu'elle fournit la possibilité de mettre l'ensemble des interfaces correspondant aux différents sujets d'une base en correspondance, comme expliqué au cours du chapitre 8.

## Chaîne de traitement des données $T_1$ implantée dans BrainVISA

La première étape dans les traitements des données  $T_1$  consiste à appliquer la chaîne de traitement de données  $T_1$  de BrainVISA. Cette chaîne repose sur l'analyse robuste de l'histogramme du volume  $T_1$  et sur un ensemble d'outils de morphologie mathématique et permet d'obtenir de manière robuste un masque du cerveau, une analyse de l'histogramme, un squelette des sillons et une segmentation de la surface corticale. Cette surface corticale peut être utilisée pour inférer la connectivité corticale. Dans le cas d'études de groupe cette surface sera remplacée par une surface corticale provenant de la suite logicielle Freesurfer.

## Segmentation des structures profondes

Le masque du cerveau ainsi que l'analyse de l'histogramme obtenus grâce à la chaîne de traitement de données  $T_1$  de BrainVISA sont utilisés pour segmenter les ventricules et les noyaux gris avec les méthodes décrites dans les chapitres 6 et 7 respectivement. Les masques des noyaux serviront ensuite à l'étude de leur connectivité anatomique.

## Masque de tractographie

Les masques des noyaux gris et des ventricules ainsi que les masques du cerveau et du squelette des sillons obtenus avec la suite logicielle BrainVISA sont utilisés pour calculer un masque de tractographie [Guevara et al., 2011a]. Ce masque se distingue des masques classiques, obtenus à partir d'un simple seuillage de cartes de FA, par le fait qu'il repose sur une définition purement structurelle. En effet, les masques binaires obtenus à partir d'un simple seuillage de la carte de FA restent grossiers et omettent systématiquement certaines structures anatomiques qui font pourtant partie du cerveau (fornix, régions de forts croisement dans la substance blanche, certaines régions présentant une diminution de la valeur de FA due à une pathologie, etc...). De plus, le seuil à choisir dépend fortement des paramètres d'acquisition et du système IRM utilisé, ce qui rend la technique peu automatisable. L'utilisation des différents masques binaires du cerveau, des noyaux gris centraux et des ventricules, obtenus à partir des données anatomiques  $T_1$  de bien meilleure résolution permet d'obtenir un masque recouvrant bien plus fidèlement substance grise et substance blanche et excluant les ventricules. De plus, le squelette homotopique des sillons est retranché afin d'éviter toute connexion entre des gyri voisins par effet de volume partiel.

## Chaîne de traitement des données $T_1$ implantée dans Freesurfer

La suite logicielle Freesurfer a été utilisée uniquement dans le cas d'études nécessitant des comparaisons entre différents sujets. Dans les cas individuels,



l'utilisation de la suite logicielle BrainVISA pour le calcul de la surface corticale a été privilégiée pour sa rapidité d'exécution (quelques minutes contre 24h pour Freesurfer). La suite logicielle Freesurfer fournit, pour chaque sujet, un maillage de la surface corticale ainsi qu'un étiquetage de cette surface en gyri.

La figure 9.2 résume les résultats principaux obtenus à la fin du traitement des données  $T_1$ . Les résultats intermédiaires n'ont pas été pris en compte dans la figure.

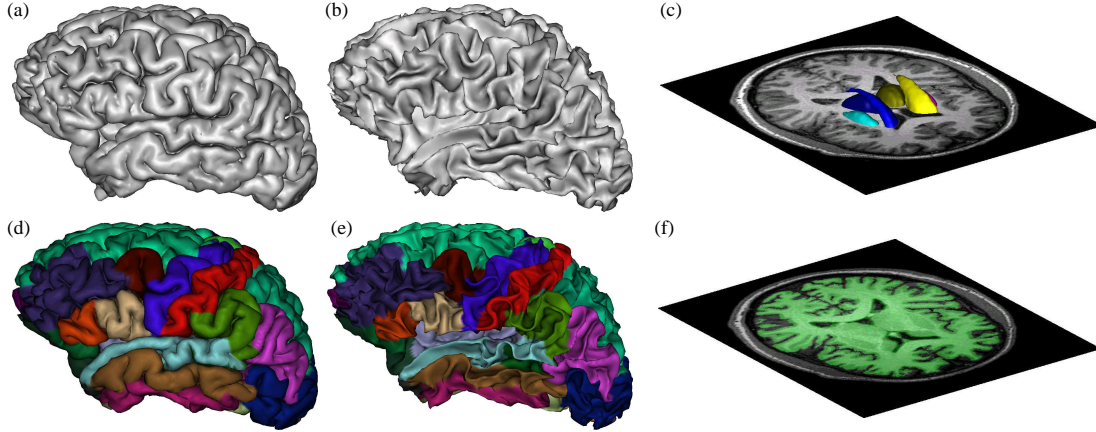


FIG. 9.2: Résultats obtenus à la fin du traitement des données  $T_1$ . (a,b) maillages de la surface corticale et de l'interface gris/blanc obtenus avec la suite logicielle BrainVISA, (c) segmentation des noyaux gris centraux, (d,e) maillage de la surface corticale et de l'interface gris/blanc ainsi que la parcellisation en gyri obtenus avec la suite logicielle Freesurfer, (f) masque de tractographie obtenu avec la toolbox BrainVISA/Connectomist-2.0.

### 9.1.2 Traitement des données de diffusion

Le prétraitement des données de diffusion nécessite plusieurs étapes qui vont de la correction des artefacts dans les images, au calcul du modèle local de diffusion et enfin à la tractographie cerveau entier. Tous les outils que nous avons utilisés pour traiter les données de diffusion, et que nous décrivons dans ce qui suit sont intégrés dans la boîte à outils Connectomist-2.0 de la plateforme logicielle BrainVISA qui sera publiée en septembre 2011.

#### Correction des coupes aberrantes

La boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0 contient une méthode de détection et de correction des coupes aberrantes liées soit à la présence de "spikes" ou à la présence de mouvements du sujet au cours de l'acquisition. La méthode de détection est fondée sur une mesure de l'information mutuelle entre chaque donnée pondérée en diffusion pour une orientation  $o_i$  et sa coupe correspondante acquise à  $b = 0s/mm^2$ .



La statistique (moyenne  $\widehat{MI}$  / médiane  $MI_{med}$  / écart type  $\sigma_{MI}$ ) des mesures d'information mutuelle est calculée pour chaque position de coupe dans la direction perpendiculaire au plan d'acquisition. Une coupe aberrante est facilement détectable car caractérisée par une information mutuelle :

$$MI(s, o_i) < \widehat{MI}(s) - f\sigma_{MI}(s) \quad (9.1)$$

où  $s$  représente l'indice de coupe, et  $f$  un seuil de détection que nous avons choisi égal à 3.0. La correction consiste à supprimer les coupes  $(s, o_i)$  aberrantes des mesures considérées, à décomposer ensuite l'ensemble des mesures  $\frac{S(s, o_i)}{S_0(s)}$  ( $S$  représentant le signal) dans la base des harmoniques sphériques modifiées décrite en section 4.4 et à reconstruire le signal des coupes aberrantes préalablement supprimées par interpolation dans l'espace Q. Le lecteur intéressé par les détails peut se rapporter à [Dubois et al., 2010] pour plus de précisions.

### Correction des artefacts de susceptibilité

Nous avons vu au cours du chapitre 4 que les images pondérées en diffusion présentent des distorsions géométriques de trois natures :

- dues à la non linéarité des gradients qui sont directement corrigées à l'étape de reconstruction sur les imageurs, donc ne nécessitent pas de correction supplémentaire,
- dues à la présence de courants de Foucault : dans notre cas, nous avons utilisé une séquence à double refocalisation qui compense les courants de Foucault et supprime donc les distorsions associées,
- dues aux effets de susceptibilité qui sont propres à chaque individu et que nous avons corrigé à l'aide de l'outil proposé dans la boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0.

Nous ne rentrerons pas dans les détails, mais cette méthode de correction des susceptibilités nécessite l'acquisition d'une carte de champ (fieldmap) acquise au cours de l'examen. Cette carte de phase présente des phénomènes de repliement qui ont été corrigés à l'aide d'une méthode robuste décrite dans [Poupon et al., 2008]. Une fois dépliée, cette carte de phase représente à un facteur près le champ de distorsions exprimé en unité voxel qu'il faut appliquer le long de la direction de phase des données EPI pour obtenir les données corrigées des effets de susceptibilité. A noter que la carte  $B_0$  n'est pas forcément acquise avec le même champ de vue que les données DWI-EPI et qu'une étape de recalage reposant sur l'image d'amplitude de la carte de phase associée à  $B_0$  peut s'avérer nécessaire.

### Correction du mouvement entre volumes pondérés en diffusion

La dernière correction qui reste à effectuer reste la correction du mouvement susceptible d'arriver au cours des 15 minutes que dure l'acquisition des données de diffusion. Nous utilisons l'image acquise à  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  comme image de référence et nous

avons recalé chaque volume pondéré en diffusion sur l'image de référence, à l'aide d'une transformation rigide estimée à partir d'un critère d'information mutuelle. Il est essentiel de noter que la direction de diffusion associée doit être corrigée par la rotation subie au cours du recalage rigide. Cette correction du mouvement est également mise à disposition dans la boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0.

### Calcul d'un modèle local de diffusion

Le modèle local choisi dans le cadre de cette thèse est le modèle Q-ball analytique de [Descoteaux et al., 2007] détaillé dans la section 4.4.3. Ce modèle a été choisi parce qu'il permet de bien représenter les croisements de fibres. Les paramètres qui ont été utilisés pour ce modèle sont un ordre 6 pour les harmoniques sphériques et un coefficient de régularisation égal à 0.006.

### Tractographie

Les méthodes de tractographie qui ont été choisies dans le cadre de ce travail de thèse sont les méthodes par streamlining [Perrin, 2006] décrites dans la section 4.4.4 et qui sont implantées dans la boîte à outils BrainVISA/connectomist-2.0. Ce choix a été motivé par la rapidité de telles approches. Pour chacune de ces méthodes, une tractographie cerveau entier a été effectuée à partir du masque de tractographie calculé lors du traitement des données pondérées en  $T_1$ . Un recalage rigide a permis d'aligner le masque de tractographie sur les données de diffusion.

**Tractographie streamline déterministe** La première méthode de tractographie que nous avons testée est la tractographie streamline déterministe de [Perrin, 2006]. 27 streamlines ont été calculées pour chaque voxel du masque de tractographie. A chaque pas du streamlining, la direction la plus probable a été déterminée à partir de l'ODF dans un cône de rayon  $60^\circ$  autour de la direction incidente, et est choisie comme direction le long de laquelle un pas (correspondant au  $\frac{1}{4}$  de la plus petite des trois résolutions du voxel) est effectué.

**Tractographie streamline probabiliste** Nous avons aussi testé la tractographie streamline probabiliste de [Perrin et al., 2005]. Ce choix a été motivé par l'efficacité de tels algorithmes pour suivre les directions des fibres dans le cas de géométries de fibres complexes (croisements de fibres, configurations en éventail) par rapport aux algorithmes déterministes. Des algorithmes bayesiens ou globaux auraient pu aussi être testés mais au prix de temps de calcul coûteux. 27 streamlines probabilistes ont été calculées pour chaque voxel du masque. A chaque itération une direction aléatoire a été tirée dans un cône de rayon  $60^\circ$  autour de la direction correspondant au maximum de diffusion. Ce tirage aléatoire est basé sur un échantillonneur de

gibbs construit à partir du vecteur des probabilités obtenu dans le cône d'ouverture.

La figure 9.3 représente les résultats obtenus avec la tractographie streamline déterministe et avec la tractographie streamline probabiliste sur un sujet test. Il est intéressant de noter l'existence de bien davantage de chemins traversant les croisements de faisceaux de fibres obtenus à partir de la technique probabiliste que la technique déterministe échoue à détecter.

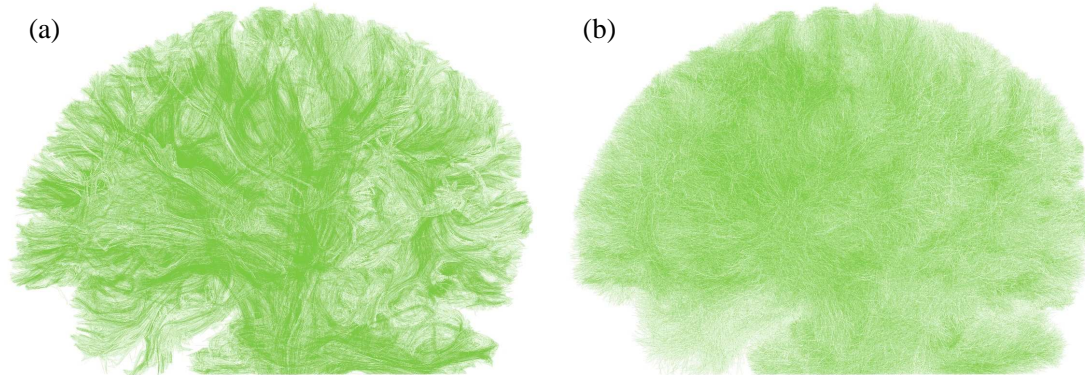


FIG. 9.3: Tractographie obtenue sur un cerveau entier en utilisant une méthode streamline déterministe (a) et une méthode streamline probabiliste (b). Pour une meilleure visualisation des résultats, seulement 1% des fibres ont été représentées.

## 9.2 SÉLECTION DES FIBRES

Pour étudier la connectivité anatomique des noyaux, il est important de mettre en place un processus de sélection des fibres qui tienne compte des connexions dans lesquelles sont impliquées ces structures. Ce processus de sélection dépend de la problématique à laquelle on s'intéresse. Nous séparerons dans ce qui suit les méthodes de sélection en méthodes sélectionnant : 1) les fibres intersectant un noyau, 2) les fibres reliant deux noyaux et 3) les fibres reliant un noyau au cortex et les fibres reliant un noyau à une région corticale spécifique.

Chaque processus de sélection nécessite comme point d'entrée les fibres obtenues avec la tractographie effectuée sur le cerveau entier et un masque des noyaux gris centraux obtenu avec la méthode de segmentation décrite dans le chapitre 7. Les fibres étant dans le même repère que les données de diffusion et le masque étant dans le repère des données  $T_1$ , un recalage rigide calculé à l'aide de la boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0 a été utilisé pour calculer la correspondance entre les fibres et les noyaux. Pour chaque fibre, un rééchantillonnage a été appliqué, de façon à ce que la distance entre 2 points de cette fibre soit égale à  $0.7mm$ . Ce choix permet d'assurer une distance entre deux points qui soit inférieure à la résolution du masque des structures afin de ne pas omettre d'intersections entre fibres et structures, et qui

ne soit pas trop petite pour ne pas nécessiter des temps de calcul très importants.

### 9.2.1 Fibres intersectant un noyau

A partir des fibres obtenues avec la tractographie réalisée sur le cerveau entier, les fibres intersectant un noyau sont sélectionnées en considérant les intersections de chaque fibre avec les noyaux gris centraux (voir figure 9.4). L'intersection entre

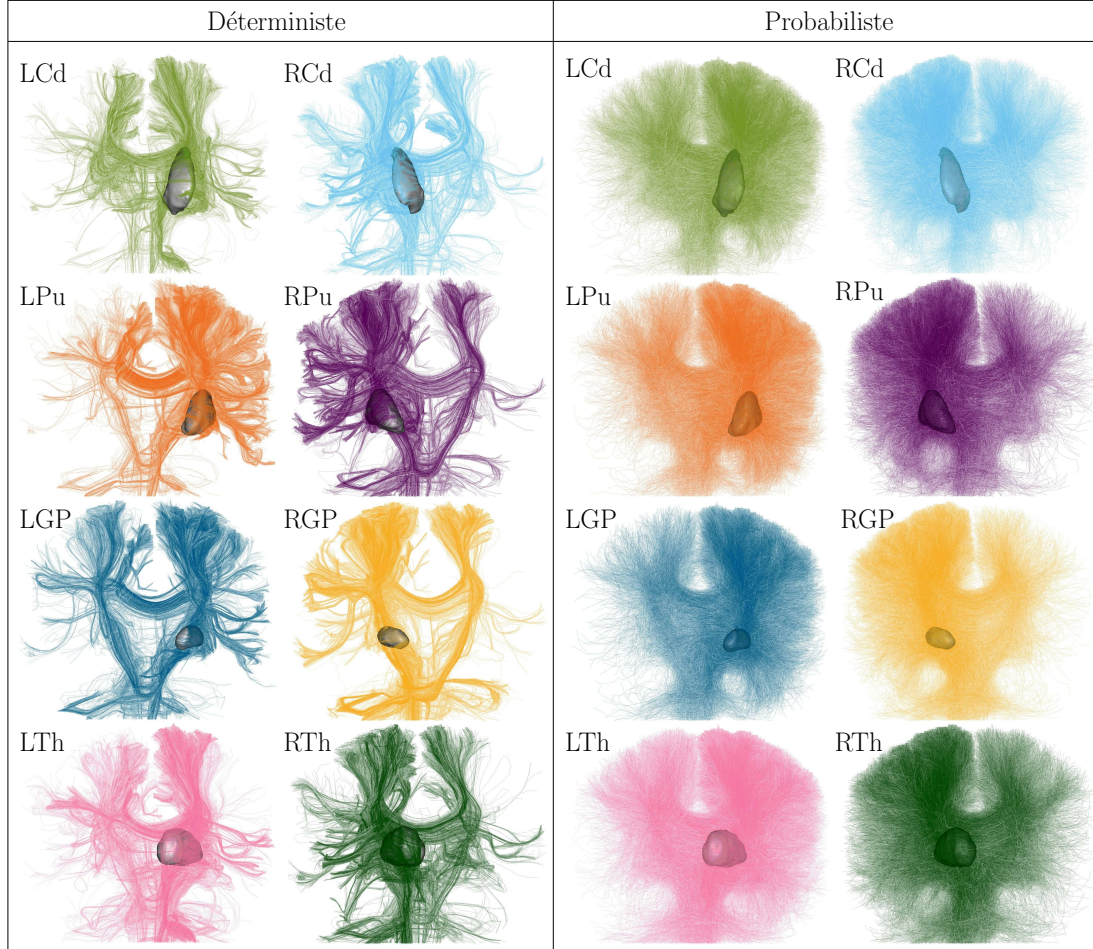


FIG. 9.4: Sélection des fibres intersectant un noyau à partir d'un tractogramme cerveau entier déterministe ou probabiliste. Une fibre est attribuée à un noyau donné lorsqu'au moins 3 points de la fibre intersectent le noyau. Aucun a priori anatomique n'est pris en considération lors de la sélection.

une fibre et un noyau était déjà disponible dans BrainVISA/Connectomist-2.0. Une fibre est considérée comme traversant un noyau si au moins  $n$  points de la fibre intersectent le masque du noyau. Nous avons choisi dans cette étude  $n = 3$ .



## 9.2.2 Fibres reliant deux ou plusieurs noyaux

Le processus de sélection des fibres reliant les noyaux entre eux est plus compliqué que la sélection de fibres traversant un noyau donné. En effet, une fibre est considérée comme reliant deux noyaux si et seulement si elle constitue une connexion directe entre ces deux noyaux et ne passe par aucune structure intermédiaire. Le processus de sélection de fibres entre deux noyaux nécessite donc de tenir compte du masque de tous les noyaux simultanément. Pour certains noyaux, le masque de tous les noyaux est suffisant pour la sélection de connexions directes entre noyaux, mais dans d'autres cas, il est nécessaire de rajouter une segmentation du cortex comme information *a priori*, car il peut exister des fibres reliant successivement un noyau, à une aire corticale puis un autre noyau. Pour illustrer la difficulté de ce problème, nous détaillerons le processus de sélection pour le noyau caudé et le thalamus comme exemple de structures. Des connexions directes entre ces structures existent. Ces structures sont aussi connectées au cortex. Le noyau caudé reçoit des afférences du cortex et le thalamus envoie des efférences vers le cortex comme nous l'avons expliqué dans 3.3.4. Le masque de tractographie que nous utilisons incluant des parties du cortex cérébral, si le cortex n'est pas pris en compte lors du processus de sélection de fibres entre noyau caudé et thalamus, une fibre qui relie le noyau caudé au cortex peut être considérée comme une continuité d'une autre fibre qui relie le thalamus au cortex et donc vue comme une fibre qui relie directement le noyau caudé au thalamus comme le montre la figure 9.5.

Dans la sélection de fibres entre noyaux, nous avons considéré qu'une fibre traverse un noyau lorsqu'au moins 3 points de cette fibre sont à l'intérieur du noyau et une fibre est considérée comme traversant le cortex lorsqu'au moins un point de la fibre est à une distance  $< 4mm$  de l'interface du cortex. Le choix de cette distance correspond à 2 fois la résolution des données de diffusion. La figure 9.6 montre un exemple de résultats obtenus pour la sélection de fibres entre le noyau caudé gauche et le thalamus sans tenir compte de l'interface corticale (9.6a) et en tenant compte de l'interface corticale (9.6b). Les connexions obtenues sans tenir compte de l'interface corticale contiennent des fibres qui relient le noyau caudé et le thalamus en passant par le cortex. Ces fibres ne représentent pas des connexions directes entre le noyau caudé et le thalamus. Ce sont les résultats bruts de l'étape de tractographie qui est incapable de distinguer la terminaison d'une connexion donnée (connexion entre le noyau caudé et le cortex par exemple) et le commencement d'une autre (connexion entre le thalamus et le cortex) à cause de l'absence totale d'*a priori* anatomique lors de l'étape de tractographie. L'adjonction de l'interface corticale permet de supprimer ces connexions. Cette approche présente cependant un inconvénient : elle enlève les connexions entre noyaux qui n'appartiennent pas à un même hémisphère. Ceci vient du fait que le maillage du cortex que nous utilisons est une fusion des deux maillages de chaque hémisphère cérébral. Or le maillage de chaque hémisphère cérébral contient une interface fermée qui sépare les deux hémisphères. L'utilisation d'une telle interface

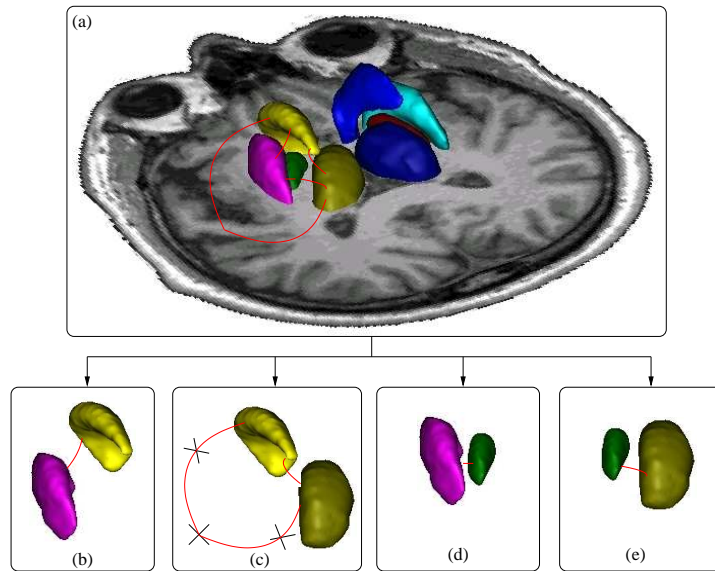


FIG. 9.5: Sélection de fibres entre noyaux. (a) Exemple de fibres en entrée. (b) Fibres reliant noyau caudé gauche au putamen gauche. (c) Fibres reliant le noyau caudé gauche au thalamus après élimination des connexions qui passent par le cortex. (d) Fibres reliant le putamen gauche et le globus pallidus gauche. (e) Fibres reliant le globus pallidus gauche et le thalamus gauche.

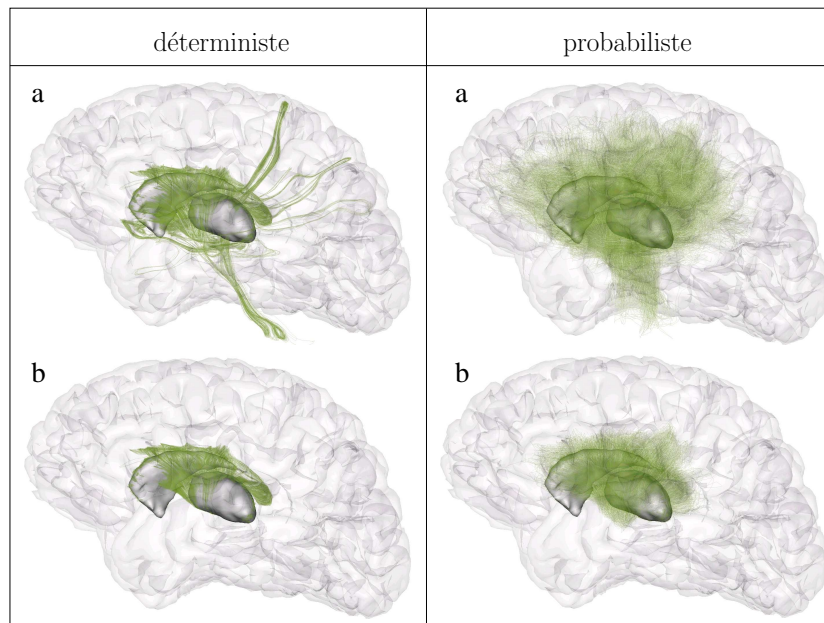


FIG. 9.6: Sélection de fibres entre le noyau caudé gauche et le thalamus gauche à partir d'un tractogramme cerveau entier déterministe ou probabiliste. (a) Résultats obtenus sans tenir compte de l'interface corticale. (b) Résultats obtenus en éliminant tous les fibres qui relient le noyau caudé et le thalamus en passant par l'interface corticale.

supprime donc les fibres reliant les deux hémisphères. Bien que peu de connexions entre un noyau et l'hémisphère contralatéral existent, il faudra à l'avenir corriger ce défaut de la méthode de sélection que nous avons mise en place. La figure 9.7 représente en 3d le résultat de sélection de fibres entre les différents noyaux. Les résultats obtenus pour l'hémisphère gauche et pour l'hémisphère droit ont été regroupés.

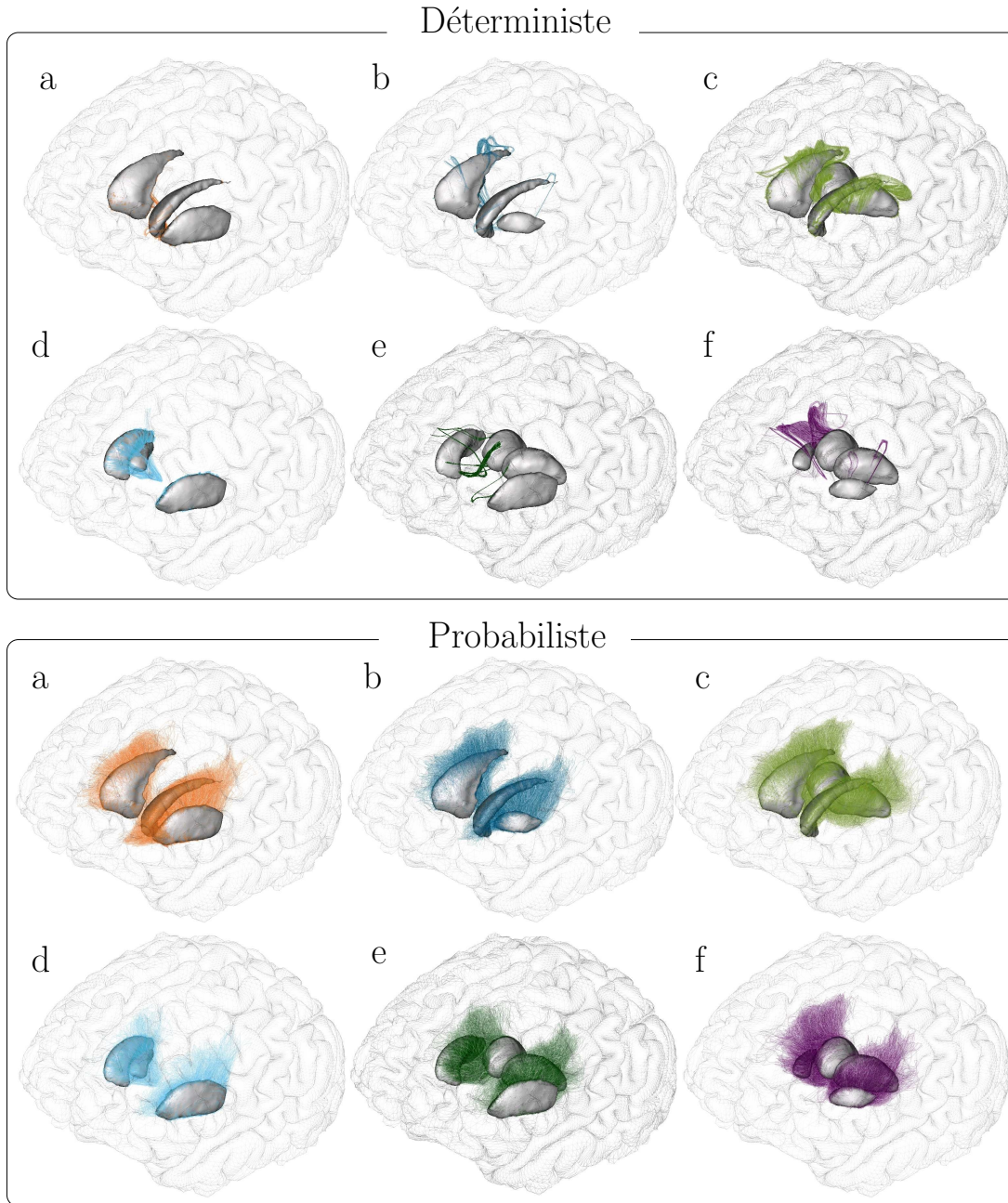


FIG. 9.7: Sélection des fibres entre noyaux à partir d'une tractographie déterministe et probabiliste, en tenant compte de l'interface corticale. Les fibres qui relient : (a) noyau caudé et putamen, (b) noyau caudé et pallidum, (c) noyau caudé et thalamus, (d) putamen et pallidum, (e) putamen et thalamus, (f) pallidum et thalamus, sont représentées.



### 9.2.3 Fibres reliant les noyaux au cortex

Les connexions entre les noyaux gris centraux et le cortex forment des circuits spécifiques comme décrit dans la section 3.3.4. Ces connexions relient cortex→striatum→globus pallidus→thalamus→cortex. Une étape de post-traitement a été développée pour sélectionner et couper les fibres en des segments anatomiques qui relient chaque noyau au cortex. Le processus que nous avons développé consiste à sélectionner, pour chaque noyau, les fibres qui le relient directement au cortex sans passer par un autre noyau intermédiaire comme le montre la figure 9.8. C'est la raison pour laquelle les masques de tous les noyaux doivent être pris en compte dans le processus de sélection. Nous avons considéré dans ce qui suit qu'une fibre traverse un noyau lorsqu'au moins 3 points de cette fibre sont à l'intérieur du noyau et une fibre est considérée comme traversant le cortex lorsqu'au moins un point de la fibre est à une distance  $< 3mm$  de l'interface du cortex. La figure 9.9 montre le résultat

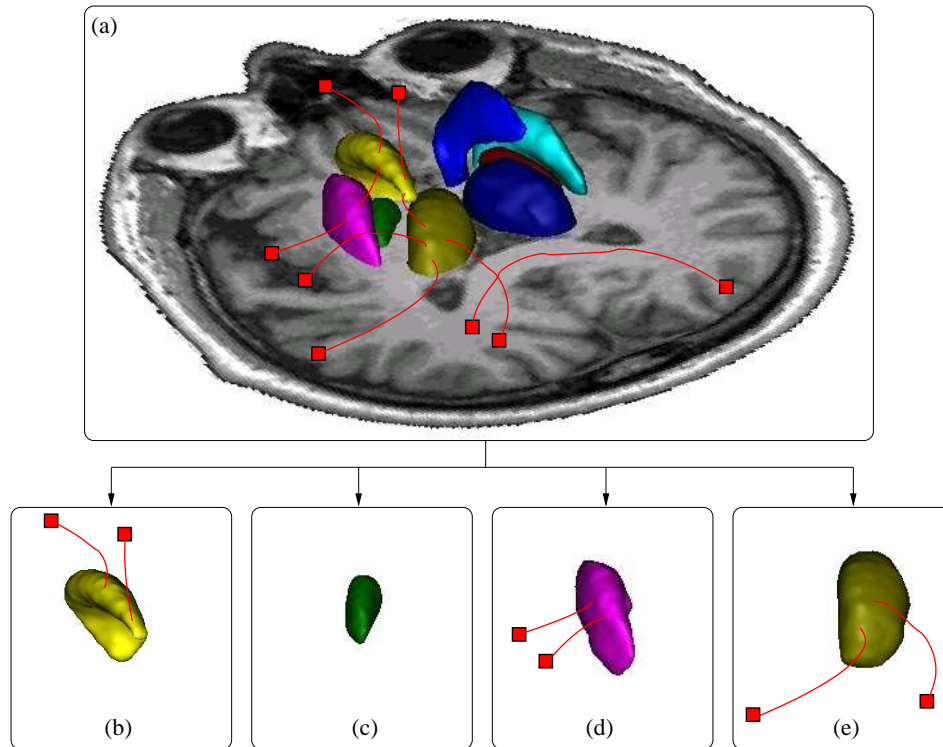


FIG. 9.8: Sélection de fibres entre noyaux et cortex. (a) Exemple de fibres en entrée. (b) Fibres intersectant le noyau caudé gauche. (c) Aucune fibre ne relie le globus pallidus au cortex. (d) Fibres intersectant le putamen gauche. (e) Fibres intersectant le thalamus gauche.

de sélection de fibres reliant l'ensemble des noyaux au cortex. Ce processus permet de supprimer les fibres entre noyaux ainsi que les connexions non directes entre un noyau et le cortex. Une comparaison visuelle entre les résultats de la figure 9.4 et les résultats de la figure 9.9 pourrait être effectuée.

Cette méthode de sélection de fibres entre les divers noyaux et le cortex présente le

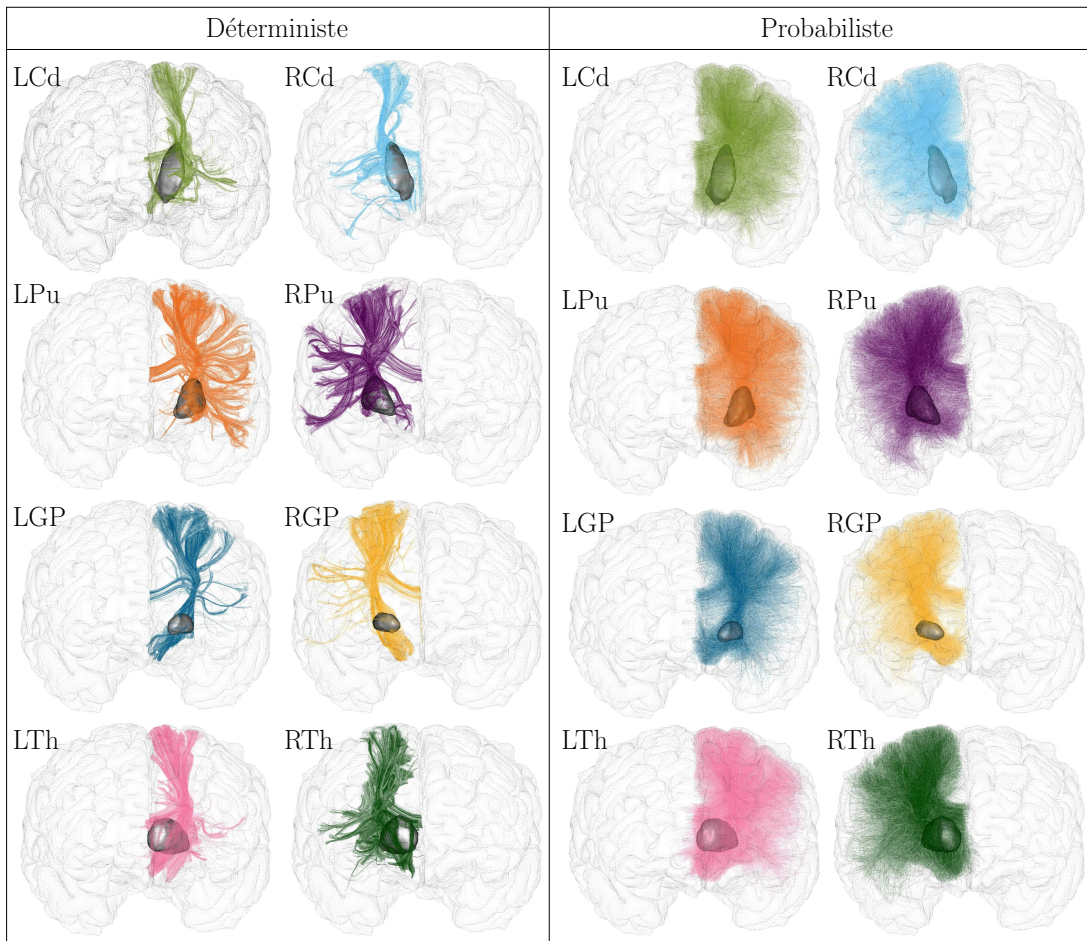


FIG. 9.9: Sélection des fibres entre les noyaux et le cortex à partir d'un tractogramme cerveau entier déterministe ou probabiliste. Une fibre est considérée comme traversant un noyau lorsqu'au moins 3 points de cette fibre sont à l'intérieur du noyau et comme traversant le cortex lorsqu'au moins un point de la fibre est à une distance  $< 3\text{mm}$  de l'interface du cortex. Pour une meilleure visualisation des résultats, seuls 10% des fibres ont été représentées.

même inconvénient que nous avons cité dans 9.2.2 pour la sélection de fibres entre noyaux : elle omet les connexions vers l'hémisphère controlatéral comme l'illustre la figure 9.9.

#### 9.2.4 Fibres entre noyaux et régions corticales spécifiques

Dans certains cas, il peut être utile de sélectionner les fibres qui relient un noyau à une région corticale donnée. Deux cas de figure se présentent. Dans le premier cas, la segmentation de la région corticale se présente sous la forme d'un masque volumique auquel cas nous considérons que la fibre arrive à la région corticale si au moins un point de la fibre appartient à la région. Dans le second cas, la région corticale se présente sous forme d'une texture qui peut être superposée à l'interface du cortex. Dans ce deuxième cas, la fibre est considéré comme intersectant la région corticale

si au moins un point de la fibre est à une distance  $< 3mm$  de l'interface de la région corticale. Concernant le noyau d'intérêt, nous avons considéré comme précédemment que la fibre traverse le noyau si au moins 3 points de la fibre sont à l'intérieur du masque du noyau. Un exemple de sélection des fibres entre le putamen gauche et le gyrus frontal supérieur est illustré en figure 9.10 pour un tractogramme cerveau entier déterministe (9.10.b) et un tractogramme cerveau entier probabiliste (9.10.c).

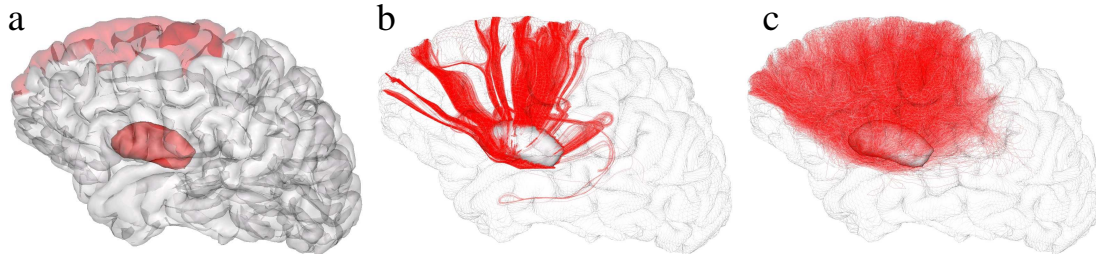


FIG. 9.10: Sélection des fibres entre le putamen gauche et le gyrus supérieur frontal représentés en rouge en (a). (b) Sélection des fibres à partir d'un tractogramme déterministe calculé sur le cerveau entier. (c) Sélection des fibres à partir d'un tractogramme probabiliste calculé sur le cerveau entier.

Les méthodes de sélection de fibres décrites ci-dessus servent à calculer le nombre de fibres reliant deux régions d'intérêt et ont comme application directe le calcul des cartes de connectivité corticale et des cartes volumiques de densité des connexions.

## 9.3 CARTES SURFACIQUE DE CONNECTIVITÉ CORTICALE

Afin de représenter la connectivité entre chaque noyau et le manteau cortical, nous avons choisi de représenter l'information directement à la surface du cortex, soit à l'échelle du vertex individuel, soit à l'échelle de régions corticales prédéfinies, comme nous allons le détailler dans ce qui suit.

### 9.3.1 Connectivité entre les noyaux et le cortex entier

A partir des fibres reliant les différents noyaux au cortex sélectionnées par le processus décrit dans 9.2.3, une matrice de connectivité a été calculée. Cette matrice contient pour chaque noyau  $n$ , le nombre de fibres le reliant à chaque sommet du cortex [Behrens and Johansen-Berg, 2005; Anwander et al., 2007; Roca et al., 2009]. L'intersection entre un noyau donné et chaque point du cortex a été calculée comme suit. Pour chaque point d'une fibre, le triangle le plus proche de la surface corticale a été retrouvé et la distance entre chaque point et chaque triangle homologue a été stockée, aboutissant ainsi à une liste de triangles et une liste de distances pour chaque tract. Le triangle  $T$  qui a été retenu est celui qui correspond à la distance minimale. Le point  $P$  de projection du point de la fibre, le plus proche du triangle a été calculé.

Ce point divise le triangle en 3 autres triangles d'aires  $a_1$ ,  $a_2$  et  $a_3$  (figure 9.11). Pour chaque vertex  $v_i$ ,  $i \in \{1, 2, 3\}$  du triangle  $T$ , l'aire  $a_i$  a été attribuée à la position du vertex  $v_i$  dans la matrice de connectivité. Lorsque toutes les fibres reliant chaque noyau au cortex sont traitées, une matrice de connectivité  $C_s$  du sujet  $s$  contenant les nombres  $C_s(n, v)$  de fibres reliant chaque noyau  $n$  à chaque position de vertex dans la surface corticale est obtenue. L'ensemble des valeurs contenues dans la matrice

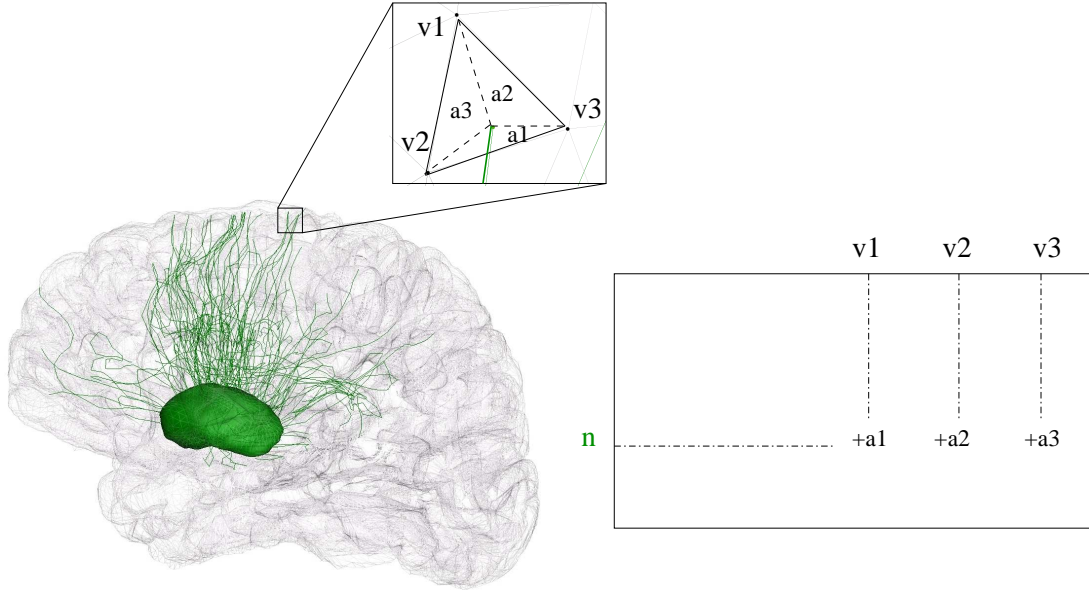


FIG. 9.11: Matrice de connectivité contenant le nombre de fibres qui relie chaque noyau  $n$  à chaque position de vertex.  $v_1$ ,  $v_2$  et  $v_3$  représentent les vertex du triangle  $T$  qui est intersecté par une fibre qui provient du noyau  $n$ .

de connectivité peuvent être représentées sous forme de cartes surfaciques en couleur représentant la force de connexion de chaque noyau à chaque point du cortex. Nous avons choisi dans ce travail de thèse de représenter ces cartes avec un dégradé de rouge où les connexions les plus denses sont représentées par un rouge intense comme dans la figure 9.12 qui montre les cartes de connexions obtenues pour les noyaux gris centraux en utilisant une tractographie déterministe et une tractographie probabiliste, respectivement.

Les cartes obtenues avec la tractographie déterministe montrent des connexions concentrées dans de petites régions corticales tandis que les cartes obtenues avec la tractographie probabiliste montrent des connexions qui s'étalent sur des régions corticales plus larges. Ces résultats ont été discutés et validés avec deux experts (les Docteur Christine Delmaire, CHU Lille et Professeur Stéphane Lehéricy, CHU Pitié Salpêtrière). Les cartes obtenues avec la tractographie probabiliste semblent mieux représenter les connexions connues dans la littérature que les cartes obtenues avec la tractographie déterministe parce que la technique probabiliste est davantage robuste



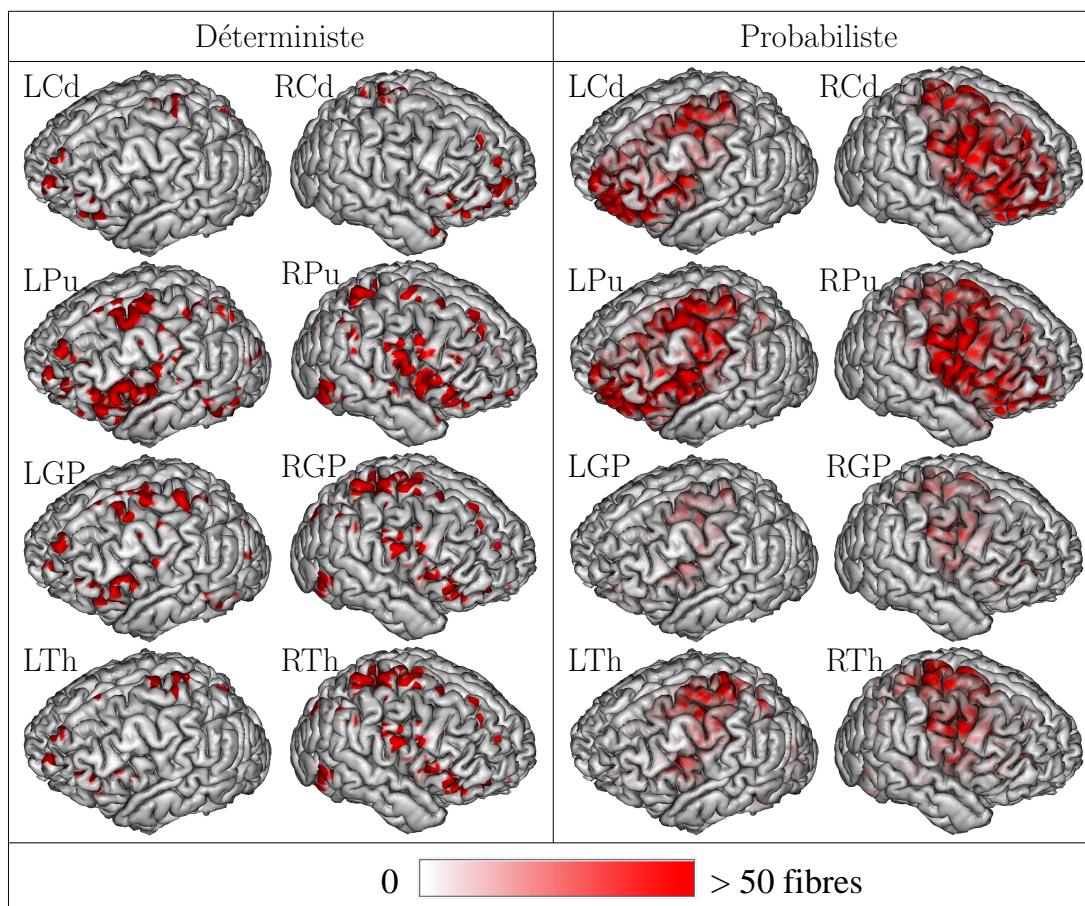


FIG. 9.12: Cartes surfaciques de la connectivité corticale obtenues à partir d'un tractogramme cerveau entier déterministe et un tractogramme cerveau entier probabiliste. L'intensité de la couleur rouge représente la force de connexion.

1) au passage des croisements de fibres, 2) au bruit dans l'acquisition des données. Nous avons donc choisi dans la suite de ce travail de ne garder que les résultats obtenus avec la tractographie probabiliste.

Il est important de signaler que dans tous les résultats que nous avons présentés dans ce chapitre, et qui nécessitent l'utilisation de la surface corticale, deux choix de surface corticale se présentaient : la surface corticale extérieure et la surface corticale intérieure qui sépare la substance grise corticale et la substance blanche. Pour tous les résultats qui ont été illustrés dans ce chapitre, la surface corticale qui a été utilisée est la surface corticale extérieure. Ce choix a été motivé par le fait que l'utilisation de la surface corticale intérieure pour sélectionner les fibres restreignait la majorité des terminaisons au fond des sillons et ne permettait pas de bien représenter les connexions corticales qui arrivaient vers les gyri comme le montre la figure 9.13 qui illustre les résultats de connectivité corticale obtenue pour le putamen gauche en utilisant l'interface corticale intérieure (9.13.a) et l'interface corticale extérieure

(9.13.b).

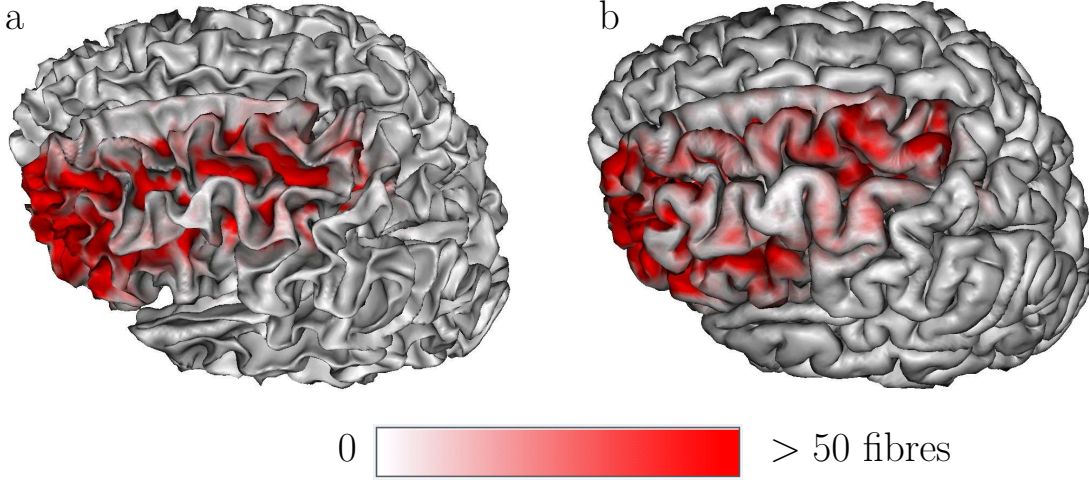


FIG. 9.13: Comparaison des résultats de connectivité du noyau caudé gauche en utilisant (a) la surface intérieure du cortex, (b) la surface extérieure du cortex. L'utilisation de l'interface intérieure du cortex (ou interface substance grise / substance blanche) stoppe les fibres au niveau des sillons et projette l'information de connectivité majoritairement dans les fonds des sillons.

### 9.3.2 Connectivité entre noyaux et régions corticales

A partir des fibres reliant les différents noyaux à chaque région corticale sélectionnés par le processus décrit dans la sous-section 9.2.4, une matrice de connectivité a été calculée. Cette matrice contient pour chaque noyau  $n$ , le nombre de fibres le reliant à chaque région corticale  $r$ . Pour chaque noyau  $n$  et chaque sommet  $v$  de l'interface du cortex, le nombre de fibres  $C_s(n, v)$  reliant  $n$  à  $v$  a été calculé en utilisant le processus décrit dans la sous-section 9.3.1. La valeur de la connectivité  $C_s(n, r)$  entre un noyau  $n$  et une région corticale  $r$  résulte de la somme des valeurs  $C_s(n, v)$  sur l'ensemble des vertex  $v$  appartenant à  $r$  :

$$C_s(n, r) = \sum_{v \in r} C_s(n, v) \quad (9.2)$$

La matrice de connectivité  $C_s(n, r)$  peut aussi être représentée sous forme de cartes surfaciques en couleur représentant la force de connexion de chaque noyau à chaque région corticale. Un exemple de cartes de connectivité obtenues entre les noyaux gris centraux et les gyri segmentés à partir de la suite logicielle Freesurfer est illustré dans la figure 9.14. Pour chaque noyau  $n$  et chaque gyrus  $r$ , la valeur de connectivité  $C_s(n, r)$  entre le noyau  $n$  et le gyrus  $r$  est attribuée à chaque sommet  $v$  appartenant à  $r$  à la visualisation. Les résultats sont visualisés à l'aide d'une palette de couleur en

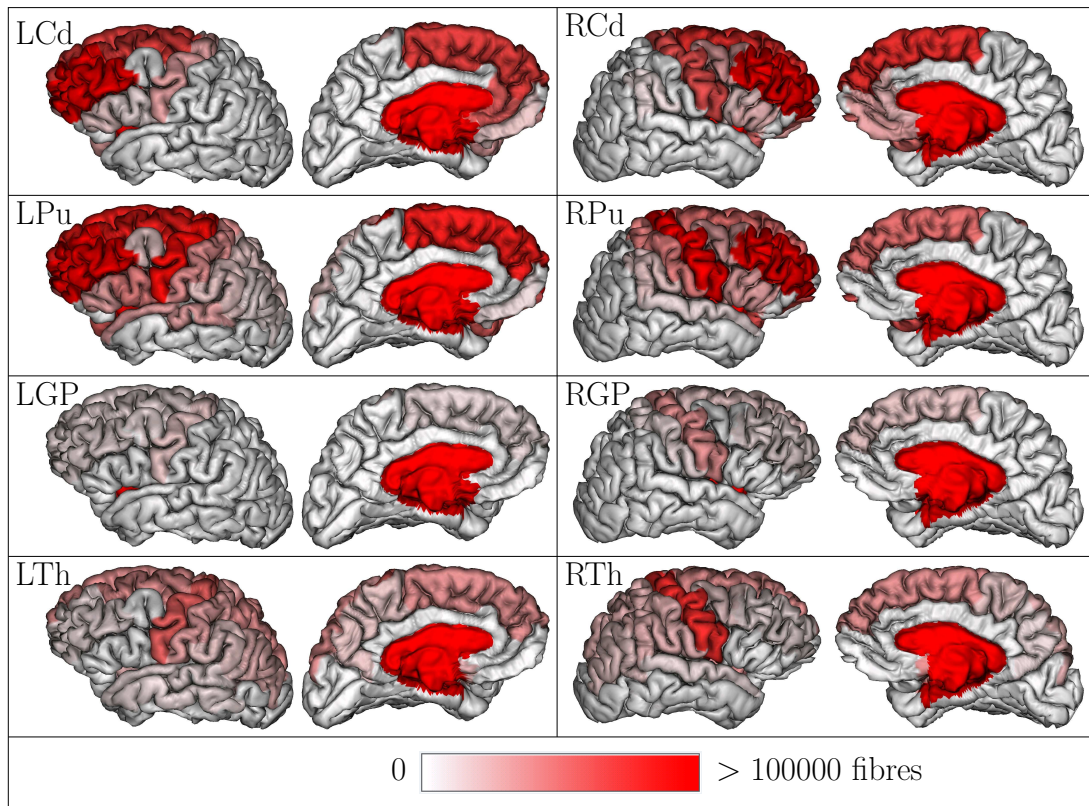


FIG. 9.14: Cartes de connectivité entre noyaux et gyri. L'intensité de la couleur rouge représente la force de connexion entre les noyaux et les gyri.

dégradé de rouge (voir figure 9.14). Ces cartes fournissent le même type de renseignements que les cartes présentées en 9.3.1. Elles ont cependant l'avantage de réduire l'information de connectivité à quelques régions corticales plutôt qu'à tous les points de cortex. Cette information synthétique est alors plus facilement utilisable pour mener des comparaisons statistiques entre groupes, comme nous le verrons au cours du chapitre 10.

## 9.4 CARTES VOLUMIQUES DE DENSITÉ DE CONNEXION —

Les cartes volumiques de densité sont calculées à partir d'un faisceau de fibres et d'une image de contraste anatomique. Il contiennent en chaque voxel de l'image le nombre de fibres du faisceau qui traversent le voxel en question. Ces cartes peuvent être calculées à partir de n'importe quel faisceau de fibres et fournissent un renseignement volumique local sur la connectivité. Nous nous intéresserons dans ce qui suit aux cartes de densité calculées pour étudier la connectivité des noyaux gris. Ces cartes ont été calculées à partir des fibres intersectant un noyau, des fibres reliant deux noyaux entre eux, ou des fibres reliant un noyau au cortex cérébral ou à une région corticale spécifique.



### 9.4.1 Densité des connexions des noyaux

Dans certains cas il est utile de regarder où se projettent toutes les connexions d'un noyau donné dans le volume cérébral et de calculer en chaque voxel du volume cérébral, le nombre de fibres qui traversent le noyau en question et passent par ce voxel. Un exemple de cartes volumiques de densité des connexions des noyaux est fourni dans la figure 9.15.

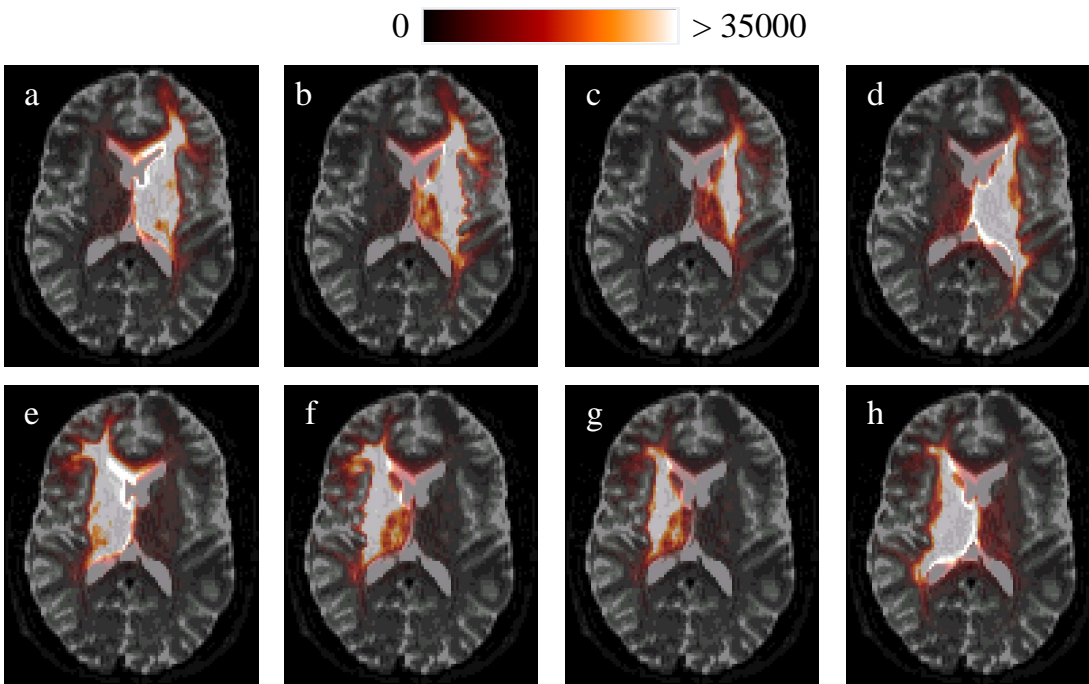


FIG. 9.15: Cartes volumiques de densité de connexion pour : (a) le noyau caudé gauche, (b) le putamen gauche, (c) le pallidum gauche, (d) le thalamus gauche, (e) le noyau caudé droit, (f) le putamen droit, (g) le pallidum droit, (h) le thalamus droit.

Ces cartes fournissent le même type de renseignements que les cartes de probabilité de connexion obtenues avec le logiciel FSL lorsqu'on effectue une tractographie probabiliste avec le noyau d'intérêt comme région de départ et tout le cerveau comme région d'arrivée.

### 9.4.2 Densité des connexions reliant deux noyaux

Une fois les fibres reliant deux noyaux isolés, il est intéressant de calculer les cartes de densité avec le faisceau obtenu. Ces cartes permettent de mieux isoler quelles sous-régions de chaque noyau le relie à l'autre. Un exemple de cartes de densités entre noyaux est illustré dans la figure 9.16.

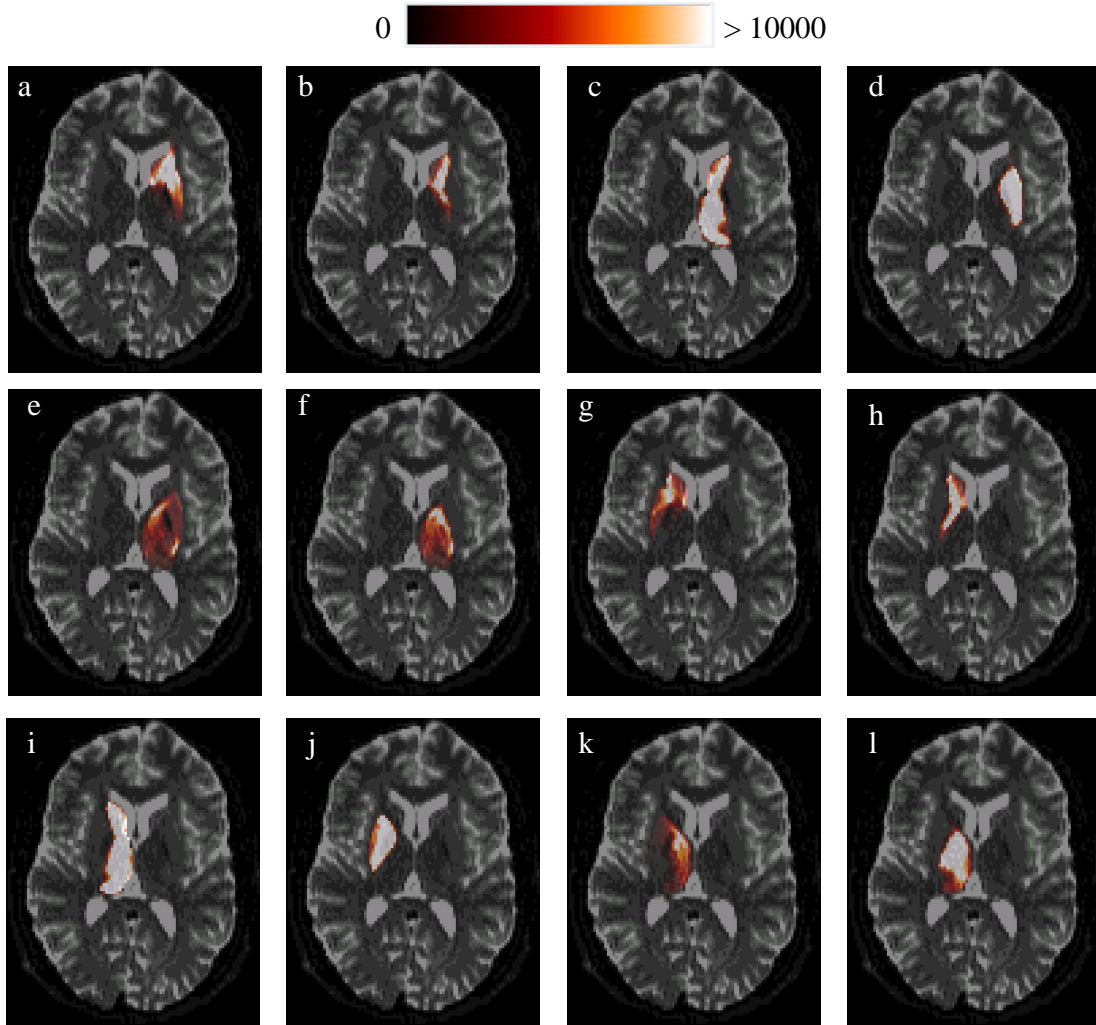


FIG. 9.16: Cartes volumiques de densité des connexions entre : (a) le noyau caudé gauche et le putamen gauche, (b) le noyau caudé gauche et le pallidum gauche, (c) le noyau caudé gauche et le thalamus gauche, (d) le putamen gauche et le pallidum gauche, (e) le putamen gauche et le thalamus gauche, (f) le pallidum gauche et le thalamus gauche, (g) le noyau caudé droit et le putamen droit, (h) le noyau caudé droit et le pallidum droit, (i) le noyau caudé droit et le thalamus droit, (j) le putamen droit et le pallidum droit, (k) le putamen droit et le thalamus droit, (l) le pallidum droit et le thalamus droit.

### 9.4.3 Densité des connexions entre noyaux et cortex

Les cartes de densité des connexions entre noyaux et cortex sont construites à partir du faisceau de fibres obtenu après la sélection des fibres entre noyaux et cortex. Ce type de cartes fournit en chaque voxel, le nombre de fibres qui le relie au cortex. Un exemple de cartes de densité entre noyau et cortex est illustré dans la figure 9.17.

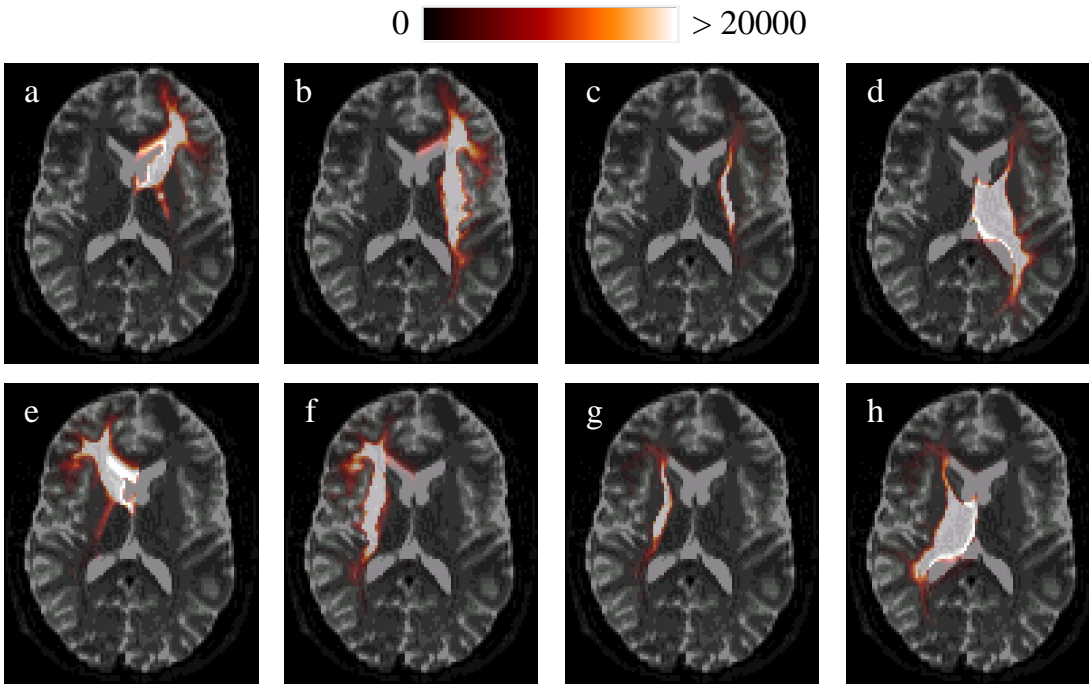


FIG. 9.17: Cartes volumiques de densité des connexions entre le cortex et le : (a) le noyau caudé gauche, (b) le putamen gauche, (c) le pallidum gauche, (d) le thalamus gauche, (e) le noyau caudé droit, (f) le putamen droit, (g) le pallidum droit, (h) le thalamus droit.

#### 9.4.4 Densité des connexions entre noyaux et régions corticales

Les cartes de densité des connexions entre noyaux et régions corticales sont construites à partir du faisceau de fibres obtenu avec la sélection de fibres entre noyaux et régions corticales. Ce type de cartes fournit en chaque voxel, le nombre de fibres qui le relie à une région corticale donnée et permet en particulier d'isoler pour chaque noyau, les sous-territoires qui sont les plus connectés à la région corticale en question. Un exemple de cartes de densité entre le noyau caudé gauche et les régions corticales associatives, limbiques et sensorimotrices est donné dans la figure 9.18.

Une application directe de ce type de cartes est la parcellisation des noyaux gris centraux en sous-territoires fonctionnels en fonction de leur connectivité corticale. Les études précédentes ont, comme nous l'avons décrit en 8.2, utilisé soit un seuillage des valeurs de probabilités soit des méthodes de classification pour parcelliser les noyaux en sous-territoires à partir des cartes de densité des connexions de ces noyaux à certaines régions corticales. L'inconvénient de ce type d'approches réside dans le fait qu'elles ne tiennent pas compte de la superposition anatomique des sous-territoires fonctionnels au sein des noyaux gris centraux. En effet, il n'existe pas de frontière entre aires limbiques, associatives et sensorimotrices, mais un chevauchement à l'interface qui résulte d'un mélange des neurones associatifs, limbiques et sensorimo-

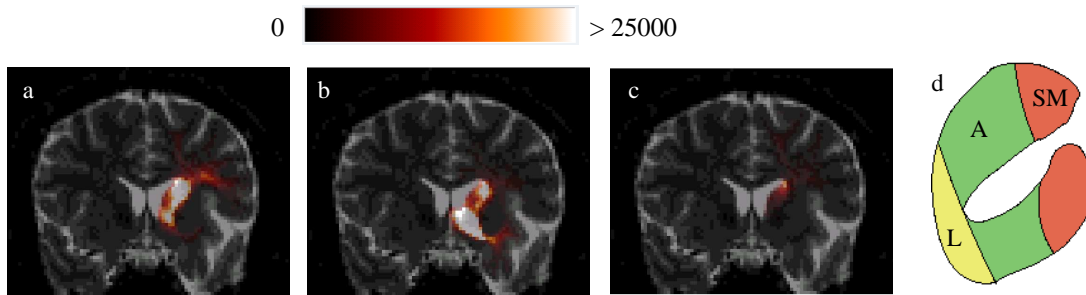


FIG. 9.18: Cartes volumiques de densité de connexion entre le noyau caudé gauche et le cortex : (a) associatif (A), (b) limbique (L), (c) sensorimoteur (SM). (d) parcellisation du striatum en territoires fonctionnels à partir de l'histologie.

teurs à l'échelle microscopique. Nous proposons dans ce qui suit une nouvelle méthode de calcul des proportions de chaque territoire fonctionnel à l'intérieur des noyaux gris, en tenant compte du chevauchement anatomique existant à l'interface de ces territoires.

## 9.5 PROPORTION DE TERRITOIRES FONCTIONNELS

Les noyaux gris centraux sont constitués de sous-territoires fonctionnels comme nous l'avons vu dans 3.3.2. Le calcul de la proportion de chaque territoire fonctionnel peut présenter un intérêt dans le cadre de certaines pathologies pour détecter un éventuel changement de répartition des territoires. Nous proposons dans ce qui suit une méthode de calcul des proportions des territoires fonctionnels qui ne fait aucun *a priori* sur la localisation spatiale des territoires fonctionnels et tient ainsi compte d'éventuels chevauchements entre territoires.

### 9.5.1 Sous-territoires des noyaux connectés au cortex

Nous nous intéresserons dans ce qui suit à la répartition des noyaux gris centraux en 3 sous-territoires : associatif, limbique et sensorimoteur. Chacun des ces sous-territoires est connecté à une région corticale homologue. A partir d'une parcellisation du cortex en territoires associatif, limbique et sensorimoteur, nous avons sélectionné les fibres qui relient chaque noyau à chacune de ces régions corticales et calculé les cartes volumiques de densité des connexions entre chacun de ces noyaux et chacune de ces régions corticales. Nous obtenons alors une carte de densité par noyau et par région corticale.

Le calcul de la proportion de chaque territoire fonctionnel s'effectue comme suit. Chaque voxel  $v$  appartenant à un noyau  $n$  contient différents neurones : des neurones associatifs, limbiques et sensorimoteurs comme le montre la figure 9.19. La proportion de chaque territoire fonctionnel  $t_f$  dans chaque voxel  $v$  est égale à la proportion des neurones correspondant à  $t_f$  dans  $v$ . Nous supposons dans ce qui suit que

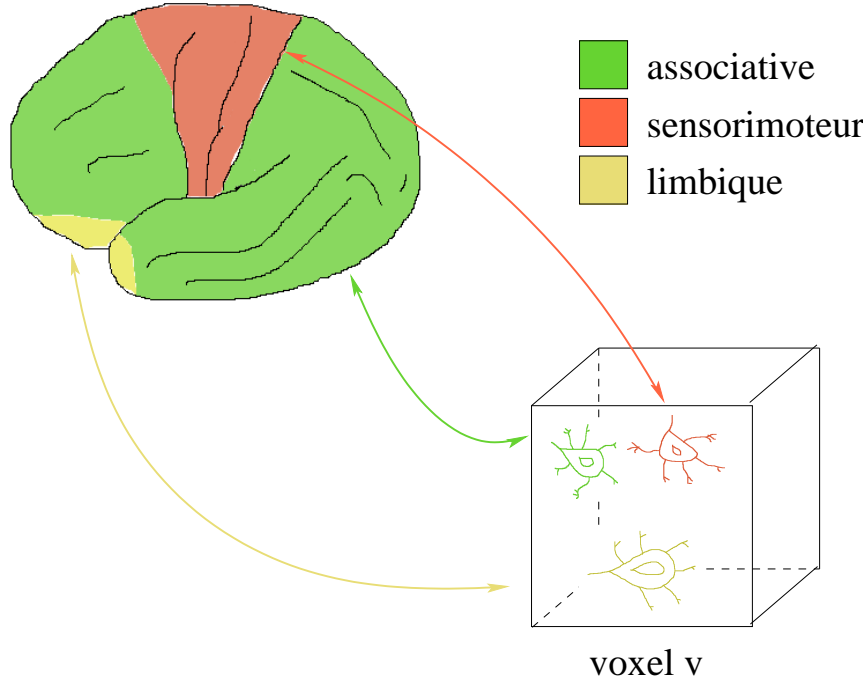


FIG. 9.19: Neurones dans un voxel relié au cortex et leurs connexions corticales à des régions associatives, limbiques et sensorimotrices.

la proportion de neurones assurant une certaine fonction  $f$  est égale à la proportion de fibres qui relient  $v$  à la région corticale liée à la fonction  $f$  par rapport au nombre de fibres qui relient  $v$  à toutes les régions corticales :

$$R_s(v, t_f) = p_s(v, f) = \frac{C_s(v, f)}{\sum_{f' \in \mathcal{F}} C_s(v, f')} \quad (9.3)$$

Cette proportion peut donc être calculée à partir des cartes de densité des connexions entre le noyau  $n$  et chaque région corticale  $f$ . Pour obtenir la proportion de chaque territoire fonctionnel pour un noyau  $n$ , il suffit de sommer toutes les proportions sur l'ensemble des voxels appartenant à  $n$  :

$$R_s(n, t_f) = \frac{V_s(t_f)}{V_s(n)} = \sum_{v \in n} R_s(v, t_f) \quad (9.4)$$

où  $V_s(\cdot)$  désigne le volume pour le sujet  $s$ .

Les proportions obtenues sur l'exemple d'un sujet test pour les noyaux du striatum sont données dans le tableau 9.1. Ces valeurs peuvent être comparées avec celles obtenues par [Karachi et al., 2002] à l'aide d'une injection d'un marqueur histologique (la Calbindine D28-K) *post mortem*. Les valeurs des proportions des territoires associatifs que nous obtenons sont inférieures à celles obtenues par [Karachi et al., 2002] et qui sont autour de 0.48 pour le noyau caudé et de 0.37 pour le putamen. Les valeurs de proportion des territoires sensorimoteurs, obtenues en utilisant les cartes

	LCd	RCd	LPu	RPu
Associatif	0.40	0.42	0.30	0.29
Limbique	0.46	0.43	0.49	0.52
Sensorimoteur	0.14	0.15	0.21	0.19

TAB. 9.1: Proportion des sous-territoires fonctionnels du striatum calculée à partir des cartes volumiques de densité des connexions entre les noyaux du striatum et le cortex.

volumiques de densité, sont aussi inférieures à celles obtenues par [Karachi et al., 2002] (0.31 pour le noyau caudé et 0.38 pour le putamen). Nous obtenons, par contre, des proportions des territoires limbiques bien supérieures à celles obtenues par [Karachi et al., 2002] (0.21 pour le noyau caudé et 0.25 pour le putamen). Les différences obtenues entre les deux méthodes peuvent s’expliquer par plusieurs raisons. D’une part la méthode proposée par [Karachi et al., 2002] ne tient pas compte des chevauchements entre les différents territoires fonctionnels. D’autre part, la méthode de calcul des proportions des territoires fonctionnels repose sur la tractographie qui permet de mieux inférer les connexions limbiques, qui sont directes, que les connexions sensorimotrices qui passent par plusieurs croisements de fibres, et qui sont obtenues en un nombre bien inférieur que les connexions limbiques et associatives.

### 9.5.2 Sous-territoires des noyaux connectés aux autres noyaux

Dans certaines études cliniques, il peut s’avérer intéressant d’accéder à la répartition des territoires fonctionnels des noyaux gris centraux afin d’en étudier d’éventuelles atrophies, comme nous le verrons dans les chapitres 10 et 11. On peut même étendre le concept développé précédemment basé sur les noyaux et leur connectivité aux aires corticales associative, limbique et sensorimotrice, en remplaçant les aires corticales par les noyaux gris centraux. On obtient alors la proportion des sous-territoires connectés aux autres noyaux. Ainsi, pour un noyau  $n_1$  et un noyau  $n_2$  donnés, une carte de connectivité volumique est calculée à partir des fibres reliant les deux noyaux et sélectionnés comme décrit précédemment. Considérons maintenant le sous-territoire de  $n_1$  connecté à  $n_2$ . La carte de densité fournit en chaque voxel  $v$  de  $n_1$  le nombre de fibres  $C_s(n_2, v)$  qui relient  $v$  à  $n_2$  et permet ainsi de calculer la proportion du sous-territoire  $t_2$  connecté à  $n_2$  pour chaque voxel  $v \in n_1$  :

$$R_s(v, t_2) = p_s(v, n_2) = \frac{C_s(v, n_2)}{C_s(v)} \quad (9.5)$$

où  $C_s(v)$  représente l’ensemble des fibres de  $n_1$  traversant  $v$  et obtenus à partir de la carte volumique de densité du noyau  $n_1$ . Pour calculer la proportion du sous-territoire de  $n_1$  connecté à  $n_2$ , il suffit alors de sommer les valeurs obtenues sur l’ensemble des



voxels du noyau  $n_1$  :

$$R_s(n_1, t_2) = \frac{V_s(t_2)}{V_s(n_1)} = \sum_{v \in n_1} R_s(v, t_2) \quad (9.6)$$

## 9.6 CONCLUSION

---

Nous avons présenté au cours de ce chapitre les outils méthodologiques que nous avons développés pour étudier de manière robuste la connectivité des noyaux gris centraux entre eux et au cortex cérébral. En particulier, nous avons pris soin de tenir compte des *a priori* anatomiques nécessaires à l'étude des boucles cortico-sous-cortico-corticales dans lesquelles sont impliqués les noyaux gris centraux, au niveau des outils de sélection des fibres. Il est à noter qu'à notre connaissance, aucun outil à disposition de la communauté ne prend en compte ces connaissances *a priori*, conduisant dans bien des cas à l'obtention de cartes de connectivité construites à partir de nombreux faux positifs. Notre contribution à ce sujet nous semble importante et milite dans le sens de l'utilisation des techniques de streamlining pour inférer la connectivité du cerveau humain. En effet, la géométrie des fibres nous semble apporter une information essentielle qui permet justement d'opérer *a posteriori* un certain nombre de traitements (découpage ou fusion de fibres, intersections fibres-cortex tenant compte de l'angle entre la tangente à la fibre et la direction normale au cortex, etc...) qui rendent l'extraction du réseau de connexions plus robuste parce que reposant sur des *a priori* anatomiques permettent d'écarter toute configuration aberrante.

Nous avons également développé les outils permettant de représenter cette connectivité directement sur la surface du cortex qui nous semblait adaptée dans le cas de la connectivité entre les noyaux et le cortex, que ce soit à l'échelle du vertex ou à l'échelle de régions corticales prédéfinies. Ces cartes de connectivité corticale projetée sur la surface permettant d'étudier les atrophies des connexions entre populations de sujets sains et patients. Nous avons aussi développé des outils de construction de cartes volumiques de densité des connexions qui permettent d'obtenir en chaque voxel une probabilité de connexion à chacun des territoires associatif, limbique ou sensorimoteur du cortex. Ces cartes sont très adaptées à l'échelle de la définition des sous-territoires fonctionnels des noyaux gris centraux. L'ensemble de ces outils a été intégré dans la boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0. Cette intégration a été assurée par Olivier Riff, ingénieur expert en traitement de l'image recruté dans le cadre du projet NucleiPark d'étude des noyaux du tronc cérébral. Nous proposons dans les chapitres 10 et 11 deux applications de ces outils pour l'étude des modifications de la connectivité des noyaux gris centraux dans des cas pathologiques. Dans le chapitre 10, nous nous intéressons aux atrophies de la connectivité entre les noyaux et le cortex dans le cas de la maladie de Huntington (collaboration avec les Docteur Christine Delmaire, CHU Lille et Professeur Stéphane Lehéricy, CHU Pitié-Salpêtrière). Dans le chapitre 11, nous étudierons les connexions corticales mais également sous-



corticales des noyaux gris centraux dans le cas du syndrome Gilles de la Tourette (collaboration avec les Docteur Yulia Worbe et Professeur Stéphane Lehericy, CHU Pitié-Salpêtrière).



# APPLICATION À LA MALADIE DE HUNTINGTON

## Contents

---

<b>10.1 L'imagerie dans l'étude de la maladie de Huntington . . . . .</b>	<b>207</b>
10.1.1 Etudes reposant sur l'IRM anatomique . . . . .	207
10.1.2 Etudes reposant sur l'IRM fonctionnelle . . . . .	208
10.1.3 Etudes reposant sur l'IRM de diffusion . . . . .	209
10.1.4 Etudes reposant sur d'autres modalités d'imagerie . . . . .	211
<b>10.2 Connectivité striato-corticale . . . . .</b>	<b>212</b>
10.2.1 Fibres reliant le striatum et le cortex . . . . .	213
10.2.2 Critères de normalisation entre sujets . . . . .	214
10.2.3 Atlas de la connectivité striato-corticale . . . . .	217
<b>10.3 Atrophie des projections corticales . . . . .</b>	<b>218</b>
10.3.1 Comparaison statistique entre groupes . . . . .	220
10.3.2 Pourcentage de déconnexion . . . . .	223
<b>10.4 Atrophie des sous-territoires fonctionnels . . . . .</b>	<b>226</b>
10.4.1 Proportion des territoires fonctionnels . . . . .	226
10.4.2 Comparaison statistique entre sujets . . . . .	228
<b>10.5 Conclusion . . . . .</b>	<b>229</b>

---

La maladie de Huntington est une maladie héréditaire qui affecte les noyaux gris centraux et leurs connexions corticales. Plusieurs questions se posent dans le cadre de cette maladie. L'imagerie a permis de répondre à plusieurs questions concernant la modification de la morphométrie des structures cérébrales ou concernant les modifications au niveau de la distribution des orientations des fibres dans le cerveau. Il existe néanmoins des questions qui demeurent sans réponse. Quel est le pourcentage de dégénérescence des connexions corticales des noyaux gris centraux? Existe-t-il une modification au niveau de la distribution des différentes fonctions associatives, limbiques et sensorimotrices dans le cerveau? Les sous-territoires associés à ces fonctions au sein des noyaux gris sont-ils modifiés? L'objectif du travail décrit dans ce chapitre est d'appliquer les outils développés dans le cadre de cette thèse pour répondre à ces questions. Nous nous sommes intéressés tout d'abord à la connectivité entre le striatum et le cortex parce que le striatum est une des structures les plus atteintes dans cette pathologie. Nous présenterons dans ce qui suit un état de l'art des découvertes majeures obtenues pour la maladie de Huntington grâce à l'imagerie. Ensuite, nous nous focaliserons sur la connectivité striato-corticale en abordant certains aspects de normalisation, de mesure de connectivité entre sujets ou à l'échelle d'un groupe. Enfin, nous détaillerons l'utilisation des cartes surfaciques de connectivité striato-corticale et des cartes volumiques de densité des connexions entre le striatum et le cortex pour mesurer l'atrophie au niveau des projections corticales et au niveau des sous-territoires fonctionnels du striatum, respectivement. Ce travail est le fruit d'une collaboration entre le centre NeuroSpin et l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM, CHU Pitié Salpêtrière).

**Mots clés :** Huntington, striatum, cortex, connectivité, déconnexion, dégénérescence, atrophie, atlas surfaciques de la connectivité, cartes volumiques de densité des connexions, comparaison de groupes.

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. Après une présentation au cours de la section 10.1 de l'état de l'art des travaux qui se sont intéressés à la maladie de Huntington en utilisant l'imagerie, nous nous sommes intéressés dans la section 10.2 à la connectivité striato-corticale et en particulier aux aspects de normalisation des mesures de connectivité entre sujets dans le cas de cette maladie. La section 10.3 présente un cas d'utilisation des cartes de connectivité surfaciques corticales pour inférer l'importance des déconnexions s'opérant entre le striatum et le cortex. Enfin la section 10.3 montre l'application des outils de mesure des proportions des territoires fonctionnels dans le striatum à l'étude des modifications putatives de distribution de ces territoires au sein du striatum dans le cas de la maladie de Huntington.

## 10.1 L'IMAGERIE DANS L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE HUNTINGTON

---

La maladie de Huntington ou chorée de Huntington est une maladie héréditaire qui a été décrite en 1872 par le docteur George Huntington. Le gène responsable de cette maladie n'a cependant été découvert qu'en 1993. Ce gène porte l'information pour la fabrication d'une protéine appelée huntingtine. Chez les patients atteints de la maladie de Huntington, ce gène est muté rendant toxique la protéine huntingtine et formant ainsi des agrégats dans le noyau des neurones du noyau caudé, puis du cortex cérébral. La maladie se déclare en général entre 30 et 45 ans. Elle se manifeste par des troubles moteurs avec maladresse, des mouvements anormaux involontaires de type choréïque, des troubles du comportement avec une modification de la personnalité, et des troubles cognitifs avec une perte de la mémoire. Les patients décèdent entre 10 et 20 ans après l'apparition des premiers symptômes. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie ni de traitement qui ralentit sa progression. Tous les traitements existants ne font que minimiser les symptômes.

L'imagerie a permis de détecter la neurodégénérescence au niveau de différentes structures cérébrales avant l'apparition des premiers symptômes. Un axe de recherche important dans l'imagerie du Huntington est l'identification de biomarqueurs indépendants des symptômes qui permettront de tester les diverses approches thérapeutiques. Dans cette section, nous présenterons essentiellement les travaux qui se sont focalisés sur l'étude de la maladie et qui reposent sur l'utilisation de l'imagerie, que ce soit chez des patients présentant les symptômes de la maladie (dits symptomatiques) ou chez des patients chez qui les premiers symptômes ne sont pas encore apparus (dits présymptomatiques). Nous ne nous attarderons pas sur l'aspect génétique et biologique de la maladie. Nous classerons les différents travaux et résultats selon la modalité d'imagerie sur laquelle ils se basent.

### 10.1.1 Etudes reposant sur l'IRM anatomique

Les études restreintes à l'utilisation de l'IRM anatomique se sont intéressées essentiellement à la morphométrie des structures profondes. Elles reposent principalement sur la mesure du volume des noyaux gris centraux et comparent ces mesures volumétriques entre des sujets sains et des sujets atteints de la maladie de Huntington. Ces mesures ont montré que le striatum reste le plus affecté par la maladie [Bohanna et al., 2008]. La dégénérescence commence dans le noyau caudé dorsal et progresse d'une manière ventrale et latérale pour inclure le putamen. Chez certains patients symptomatiques, une atrophie significative a été détectée dans le noyau caudé et le putamen [Backman et al., 1997; Rosas et al., 2001; Douaud et al., 2006]. Certaines études menées sur des patients présymptomatiques ont montré que l'atrophie du striatum est antérieure à l'apparition des premiers symptômes [Thieben et al., 2002; Paulsen et al., 2006a,b; Bogaard et al., 2010]. Des atrophies extra-striatales des

structures profondes ont aussi été reportées chez les patients présentant des symptômes de la maladie [Rosas et al., 2001; Backman et al., 1997; Kassubek et al., 2004, 2005; Douaud et al., 2006] et chez des patients présymptomatiques [Thieben et al., 2002; Paulsen et al., 2006b].

D'autres études ont observé une atrophie corticale significative en étudiant l'épaisseur corticale [Rosas et al., 2002; Paulsen et al., 2006b] et l'ont corrélée à la progression de la maladie de Huntington [Rosas et al., 2008a]. D'importantes atrophies de la substance blanche ont aussi été observées [Paulsen et al., 2006b]. Ces atrophies sont plus grandes que les atrophies de la substance grise observées. Une étude plus récente [Stoffers et al., 2010] s'est intéressée à la comparaison de l'atrophie de la substance grise et de la substance blanche chez les patients présymptomatiques : en dépit de la diminution du volume de la substance blanche et de la substance grise, l'atrophie de la substance grise reste spécifique à certaines régions (impliquées dans la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale), tandis que l'atrophie de la substance blanche est plus générale.

Ces résultats obtenus sur des patients symptomatiques et présymptomatiques suggèrent que même si l'atrophie demeure plus importante dans le striatum, elle s'étend malgré tout à l'ensemble du cerveau.

### 10.1.2 Etudes reposant sur l'IRM fonctionnelle

Plusieurs études se sont intéressées à la maladie de Huntington en appliquant des stimuli et en regardant le comportement des patients face à ces stimuli en comparaison avec des sujets contrôles. [Paulsen et al., 2004] ont montré qu'il existe différents niveaux d'activation dans le striatum qui dépendent du stade d'avancement de la maladie. Plus le stade de la maladie est avancé moins le striatum s'active pour les tâches pour lesquelles il est censé s'activer. Cette découverte a aussi été confirmée dans une étude plus récente sur d'autres régions cérébrales [Zimbelman et al., 2007]. Une expérience réalisée par [Kim et al., 2004] a montré qu'il existe une diminution de l'activation chez les patients dans le striatum, le gyrus frontal moyen droit, le gyrus occipital moyen gauche, le précuneus gauche et le gyrus frontal moyen gauche. [Saft et al., 2008] se sont intéressés à l'activité cérébrale durant le traitement des informations auditives et après habitude à des stimulations répétées chez les patients. Les zones d'hyperactivation lors du premier stimulus ont été isolées, et il a pu être démontré que l'effet de répétition provoquait une hyperactivation chez les patients dont la maladie se déclencherait plus de 10 ans après, et une hypoactivation chez les patients dont les premiers symptômes apparaîtraient moins de 10 ans après. Plusieurs chercheurs ont suggéré que l'hyperactivité corticale chez les patients atteints de la maladie de Huntington peut refléter une réponse compensatrice de l'atteinte striatale ou extra-striatale [Paulsen et al., 2004; Zimbelman et al., 2007; Thiruvady et al., 2007]. D'autres études se sont intéressées à l'étude de la connectivité fonctionnelle chez les patients. La connectivité fonctionnelle mesure l'interaction entre

différentes régions cérébrales. [Thiruvady et al., 2007] ont observé une connectivité fonctionnelle réduite chez les patients symptomatiques entre le gyrus cingulaire antérieur et les régions latérales préfrontales, et une augmentation de connectivité entre le gyrus cingulaire antérieur gauche et droit. [Wolf et al., 2008a,b] se sont intéressés à la connectivité fonctionnelle chez les patients présymptomatiques en utilisant une tâche faisant travailler la mémoire. Ils ont montré que les patients présymptomatiques ont une connectivité fonctionnelle moins élevée par rapport aux sujets contrôles dans les régions latérales préfrontales gauche, pariétales et bilatérales du putamen. Ils ont aussi démontré que les réseaux touchés par la maladie ne sont pas uniquement ceux qui relient le cortex frontal au striatum mais incluent aussi les réseaux fronto-pariétaux.

### 10.1.3 Etudes reposant sur l'IRM de diffusion

Les études qui se sont intéressées à la maladie de Huntington en utilisant l'IRM de diffusion ont majoritairement utilisé des mesures telles que l'anisotropie fractionnelle (FA) ou le coefficient apparent de diffusion (ADC) pour comparer les patients à des sujets contrôles. Des études préliminaires ont montré que le coefficient de diffusion apparent augmente dans les noyaux gris centraux chez les patients symptomatiques et présymptomatiques [Mascalchi et al., 2004; Seppi et al., 2006; Rosas et al., 2006; Reading et al., 2005]. Chez les patients symptomatiques, cinq études se sont focalisées sur la mesure de la diffusivité dans le striatum [Mascalchi et al., 2004; Seppi et al., 2006; Rosas et al., 2006; Douaud et al., 2009; Sritharan et al., 2010]. [Mascalchi et al., 2004; Seppi et al., 2006; Douaud et al., 2009; Sritharan et al., 2010] ont trouvé une augmentation de diffusivité dans le noyau caudé et le putamen des patients. [Seppi et al., 2006] ont aussi trouvé une augmentation de diffusivité dans le globus pallidus et le thalamus. [Rosas et al., 2006] ont trouvé une augmentation de diffusivité chez les patients présymptomatiques et symptomatiques dans le putamen et le globus pallidus. D'autres études se sont intéressées à la mesure de l'anisotropie fractionnelle (FA) qui renseigne sur la cohérence des fibres. Des différences de FA ont été observées entre les patients et les sujets contrôles [Reading et al., 2005; Rosas et al., 2006]. Ces différences de FA peuvent être expliquées, par l'atteinte des oligodendrocytes et des membranes des axones, et la rupture du transport axonal due à la présence de la protéine mutée huntingtin. [Rosas et al., 2006] ont trouvé que la FA augmente dans le putamen bilatéral à la fois chez les patients symptomatiques et présymptomatiques et dans le globus pallidus chez les patients symptomatiques. Ils ont aussi observé qu'il n'y a pas de changement de FA dans la capsule interne et dans le noyau caudé. [Douaud et al., 2009] se sont intéressés à la mesure de la FA et de l'ADC au sein des noyaux gris centraux et ont observé une augmentation de FA et d'ADC dans toutes les structures impliquées dans la boucle cortico-striato-thalamo-corticale. Ils ont expliqué cette augmentation de FA dans le striatum et le pallidum par une diminution de la dispersion de l'orientation des fibres qui serait due à une



diminution de connexion non uniforme caractérisée par certaines directions privilégiées. C'est la première étude qui a donné une explication à cette augmentation de FA en analysant *in vivo* la dispersion de l'orientation des fibres dans les noyaux gris centraux.

Des valeurs anormales de FA et de diffusivité moyenne ont aussi été observées dans la substance blanche chez des patients symptomatiques et présymptomatiques [Reading et al., 2005; Rosas et al., 2006]. Chez les patients présymptomatiques, [Reading et al., 2005] ont identifié une diminution de la FA de manière bilatérale dans la substance blanche supérieure frontale, frontale moyenne, post centrale, pré-centrale et occipitale droite. [Rosas et al., 2006] ont montré que les sujets présymptomatiques présentent une diminution de FA dans la substance blanche frontale, ainsi que la substance blanche proche du pulvinar. Ils ont aussi trouvé que la dégénérescence de la substance blanche augmente avec la progression de la maladie. Chez les patients symptomatiques, une diminution de FA a été observée dans la substance blanche sous jacente aux régions frontales, sensorimotrices, pariétales et pariéto-occipitales ainsi que dans le corps calleux, les capsules externe et extrême et dans le pédoncule cérébral et le cervelet. Une étude s'est intéressée à la classification des sujets en utilisant des mesures de FA [Kloppel et al., 2008] et a ainsi permis d'isoler certaines régions dans lesquelles une simple mesure de FA permet de prédire la population à laquelle le sujet appartient. Les zones caractérisées par une augmentation de la FA chez les patients sont le putamen et le pallidum et la zone caractérisée par une diminution de la FA pour les patients est le corps calleux. [Rosas et al., 2006] ont montré que la valeur de FA diminue dans le genou, le corps et le splenium chez les patients symptomatiques et uniquement dans le corps du corps calleux chez les patients présymptomatiques. Deux autres études récentes se sont intéressées aux mesures de FA, ADC,  $\lambda_{\perp}$  et  $\lambda_{\parallel}$  dans la substance blanche utilisant des statistiques le long des faisceaux (Tract-Based Spatial Statistics, TBSS) chez des patients présymptomatiques [Stoffers et al., 2010] et symptomatiques [Nave et al., 2010]. L'analyse de la valeur de FA chez les sujets présymptomatiques a montré qu'il y a une diminution de l'anisotropie dans les circuits moteurs et dans le faisceau cortico-spinal [Stoffers et al., 2010], mais aussi dans d'autres circuits. Ce résultat suggère que l'atteinte de la substance blanche n'est pas une conséquence de l'atteinte de la substance grise. Une analyse de valeurs de  $\lambda_{\perp}$  et  $\lambda_{\parallel}$  le long des fibres a montré qu'il y a une augmentation marquée de  $\lambda_{\parallel}$  dans certaines régions mais que le  $\lambda_{\perp}$  augmente partout chez les patients présymptomatiques. Ces résultats suggèrent que l'atteinte de la substance blanche n'est pas due à la dégénérescence axonale mais qu'elle est reliée à la démyélinisation ce qui appuie l'hypothèse que la dégénérescence de la substance blanche n'est pas une conséquence de la perte de la substance grise. L'augmentation de  $\lambda_{\parallel}$  et de  $\lambda_{\perp}$ , la diminution de FA et l'augmentation de la MD dans les faisceaux a aussi été retrouvée chez les patients symptomatiques [Nave et al., 2010]. La diminution de la FA et l'augmentation de l'ADC corrélient avec la sévérité des fonctions motrices et

cognitives tandis que seulement l'augmentation de l'ADC à certains endroits corrèle avec la durée de la maladie. [Weaver et al., 2009] ont montré, en mesurant lors d'une étude longitudinale sur des patients les valeurs de FA, ADC,  $\lambda_{\parallel}$  et  $\lambda_{\perp}$ , que le taux de diminution de FA est similaire à tous les stades de la maladie ce qui prédit une évolution linéaire de la maladie.

#### 10.1.4 Etudes reposant sur d'autres modalités d'imagerie

La tomographie par émission de positons (TEP) a également été utilisée pour étudier la maladie de Huntington. Cette modalité repose sur l'utilisation de traceurs radioactifs dotés des mêmes propriétés physico-chimiques que leurs homologues non radioactifs mais émettant un rayonnement  $\gamma$  permettant de localiser leur fixation dynamiquement. Contrairement à l'IRM rendant compte de la structure locale (IRM anatomique et de diffusion) ou de la conséquence d'une activité cérébrale (IRM fonctionnelle BOLD), la TEP permet de mesurer l'activité métabolique directement. Dans le cas de la maladie de Huntington, divers traceurs radioactifs ont été utilisés pour inférer des biomarqueurs de la maladie [Paulsen, 2009]. Les premières études effectuées par [Kuhl et al., 1982, 1984, 1985] ont utilisé le fluorodéoxyglucose (FDG) comme radiotraceur. Il ont observé une diminution de la consommation de glucose antérieure à la perte tissulaire mesurée en imagerie anatomique chez tous les patients symptomatiques et chez la moitié des patients présymptomatiques. Cette baisse de consommation de glucose est corrélée aux troubles moteurs et à la capacité fonctionnelle [Young et al., 1986; Hayden et al., 1986; Mazziotta et al., 1987; Young et al., 1987] et se retrouve aussi bien au niveau des structures profondes que dans le cortex cérébral [Kuwert et al., 1990; Ciarmiello et al., 2006]. La baisse de consommation de glucose s'amplifie avec la progression de la maladie [Ciarmiello et al., 2006].

D'autres radiotraceurs ont été par la suite utilisés pour marquer les récepteurs à la dopamine des neurones épineux moyens du striatum qui dégénèrent chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Ce nouveau marquage a permis de mesurer les pertes neuronales au niveau du striatum chez les patients [Pavese et al., 2003; Feigin et al., 2007; Andrews et al., 1999; Antonini et al., 1996] et de les corrélérer avec des phénotypes de la maladie de Huntington [Backman et al., 1997; Ginovart et al., 1997; Lawrence et al., 1998].

Il y a très peu d'études utilisant la TEP qui ont essayé d'analyser l'activation cérébrale associée à un processus cognitif donné et les seules études qui l'ont fait se sont focalisées sur le traitement des tâches motrices [Bartenstein et al., 1997; Feigin et al., 2006]. [Bartenstein et al., 1997] ont montré qu'il y a un affaiblissement de l'activité du striatum et de ces projections motrices frontales et un réhaussement de l'activité des régions pariétales motrices. Ce réhaussement est interprété comme une compensation associée à la création de nouveaux circuits moteurs. [Feigin et al., 2006] ont trouvé que l'activation durant une tâche motrice augmente dans le

thalamus et dans le cortex orbitofrontal chez les patients présymptomatiques. Ceci est peut être du à une compensation du dysfonctionnement du noyau caudé.

Toutes ces études reposant sur l'imagerie s'accordent sur le fait que la maladie de Huntington provoque à la fois une atteinte du striatum et du cortex mais aussi une atteinte de la substance blanche ce qui nous amène à déduire que les boucles cortico-sous corticales sont aussi touchées. Nous proposons dans ce qui suit d'utiliser les outils de connectivité que nous avons développés dans le cadre de cette thèse et qui ont été décrits dans le chapitre 9 pour étudier les modifications qui affectent les connexions striato-corticales dans la maladie de Huntington. Nous détaillerons dans ce qui suit les résultats de tractographie, de sélection de fibres et des calculs de cartes de connectivité obtenus sur une population de sujets sains et de patients HD appartenant à une même base d'étude (Track-HD). Ensuite, nous montrerons comment ces résultats individuels peuvent être étudiés pour comparer les deux population et mettre en évidence à la fois l'atrophie des projections corticales et des sous-territoires fonctionnels du striatum dans le cas de la maladie de Huntington.

## 10.2 CONNECTIVITÉ STRIATO-CORTICALE

Nous nous sommes focalisés dans ce qui suit sur l'étude de la connectivité striato-corticale dans la maladie de Huntington. Dans ce but, nous avons utilisé une base de données de 17 sujets sains et de 18 patients atteints de la maladie de Huntington. Ces sujets font partie d'une base de données acquise au CENIR (CHU, Pitié-Salpêtrière) et qui s'inscrit dans le cadre du projet Track-HD [Tabrizi et al., 2009]. Bien que la base acquise dans le cadre du projet contienne 3 populations : sujets sains, sujets présymptomatiques et sujets symptomatiques, nous avons choisi de nous focaliser uniquement sur la comparaison entre sujets sains et sujets symptomatiques car notre premier objectif est de montrer un cas d'utilisation des outils que nous avons développés pour l'étude de la connectivité des noyaux gris centraux. Cette méthode sera utilisée par la suite par le Docteur Christine Delmaire (CHU Lille) dans le cadre d'une autre collaboration à venir pour étudier l'évolution des trois populations au cours du temps dans une étude longitudinale de la maladie de Huntington.

Le tableau 10.1 résume les caractéristiques cliniques des sujets que nous avons choisis pour cette étude. Tous les sujets ont donné leur consentement et l'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes. Les données  $T_1$  et de diffusion ont été acquises avec les paramètres d'acquisition suivants :

- *3D MPRAGE* champs de vue  $FOV = 256mm$ , matrice  $256 \times 256$ ,  $TE/TR = 2.98ms/2.3s$ ,  $TH = 1.1mm$ ,  $TI = 900ms$ , Phase  $FOV = 93.8$ , 160 coupes par slab,  $RBW = 240Hz/pixel$  ;
- *Single-shot twice refocused spin-echo DW-EPI* champs de vue  $FOV = 256mm$ ,  $TH = 2mm$ , matrice  $128 \times 128$ ,  $TE/TR = 86ms/12s$ , GRAPPA 2, Fourier partiel

	HD	H
Genre (M/F)	5/13	10/7
Age	$48.0 \pm 7.4$	$42.7 \pm 11.9$
Test CAG	$43 \pm 2$	N/A
Test Burden	$348.9 \pm 63.8$	N/A
Test UHDRS Motor assessment	$17.7 \pm 9.8$	$1.1 \pm 1.3$

TAB. 10.1: *Caractéristiques cliniques des sujets où H désigne les sujets sains et HD les patients.*

6/8, 80 coupes,  $RBW = 1630Hz/pixel$ ,  $b\text{-value}=1000s/mm^2$ , 50 directions non colinéaires uniformément distribuées.

- *Carte de champ* : GRE 2D champs de vue  $FOV = 256mm$ , matrice  $64 \times 64$ ,  $TE_1/TE_2 = 4.92/7.3$ ,  $TH = 3.5mm$ ,  $TR = 0.5s$ ,  $FOV = 220$ , 37 coupes,  $RBW = 200Hz/pixel$ ,  $FA = 60^\circ$  sans GRAPPA.

Pour chaque sujet, les données  $T_1$  ont été traitées avec les suites logicielles BrainVISA/Morphologist et Freesurfer et les données de diffusion ont quant à elles été traitées avec l'outil BrainVISA/Connectomist-2.0 comme décrit en 9.1. La segmentation des noyaux gris centraux a été effectuée avec l'outil BrainVISA/Nucleist chez les patients en utilisant la méthode décrite dans le chapitre 7 avec un atlas de sujets sains et la segmentation des patients a été faite en utilisant un atlas de sujets atteints de la maladie de Huntington comme décrit dans le chapitre 7. Ces segmentations ont par la suite été corrigées manuellement par le Docteur Christine Delmaire (CHU Lille) pour assurer une bonne qualité des résultats puisque les résultats de connectivité sont très sensibles à la précision de la segmentation des noyaux en question. Cette étape de prétraitement des données permet d'obtenir une segmentation des noyaux gris centraux ainsi qu'une segmentation de la surface corticale [Fischl et al., 1999] et un tractogramme du cerveau entier. Ces informations seront exploitées dans cette étude pour étudier la connectivité entre le striatum et le cortex dans le cadre de la maladie de Huntington, en calculant des cartes surfaciques de connectivité corticale du striatum et des cartes volumiques de connectivité entre le striatum et le cortex comme décrit en 9.3 et 9.4.

### 10.2.1 Fibres reliant le striatum et le cortex

Pour tous les sujets de la base de données, la tractographie a été réalisée sur le masque du cerveau complet à partir d'un champ d'ODF suivant le modèle Q-Ball analytique [Descoteaux et al., 2007] en utilisant un algorithme de tractographie probabiliste [Perrin, 2006] comme décrit dans la section 9.1. Le nombre de fibres obtenues à partir de 27 graines par voxel est en moyenne de l'ordre de 20559852 pour les sujets

sains et de 16792089 fibres pour les patients HD.

Les fibres reliant le striatum et le cortex ont été extraites en utilisant la méthode décrite dans la sous-section 9.2.3. La figure 10.1 illustre un exemple de fibres obtenues pour un sujet sain et pour un patient. Cette figure montre à la fois l'atrophie

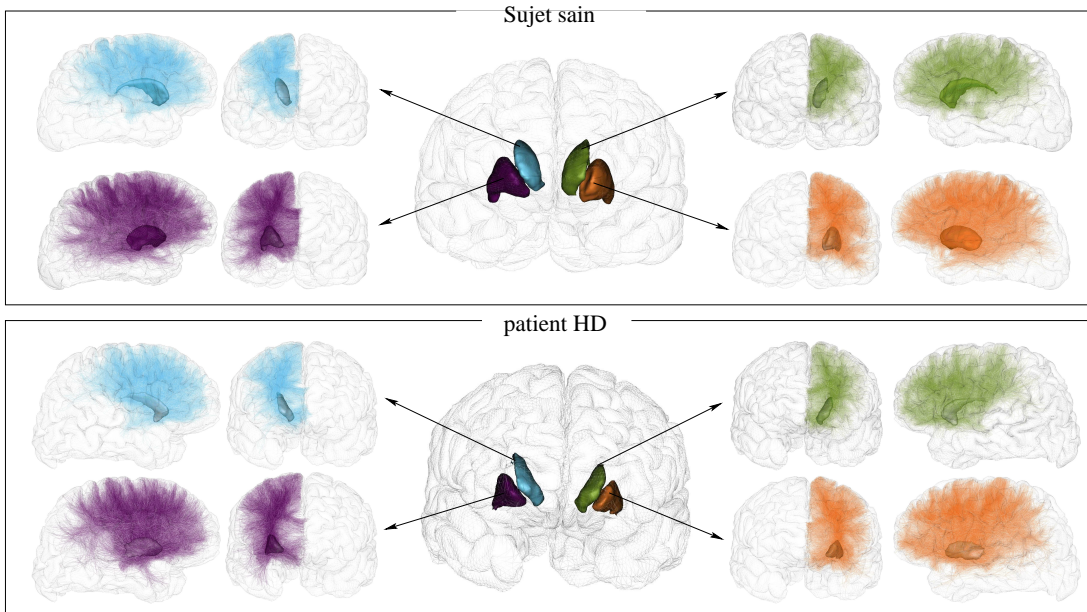


FIG. 10.1: *Fibres traversant reliant le striatum au cortex pour un sujet sain et pour un patient. Pour une meilleure visualisation, seul 10% des fibres a été représenté.*

du striatum chez le patient HD mais aussi la diminution du nombre de fibres reliant le striatum au cortex pour ce patient. C'est cette diminution de connectivité corticale que nous essayerons de quantifier dans ce travail de thèse à travers le calcul de cartes de connectivité corticale.

Nous avons vu dans la section 9.3 comment calculer ce type de cartes à l'échelle individuelle. L'utilisation de ces cartes à l'échelle de groupe pose la question de la normalisation entre sujets.

### 10.2.2 Critères de normalisation entre sujets

Le but de cette étude est d'isoler des biomarqueurs caractéristiques de l'atrophie de la connectivité dans la maladie de Huntington. S'il y a besoin de normaliser les cartes de connectivité corticale afin d'obtenir une cohérence dans un même groupe, il est essentiel que le critère de normalisation ne soit pas sensible à la pathologie considérée. Nous avons étudié dans ce qui suit quelques critères de normalisation possibles : la taille du cerveau, le volume des noyaux, le nombre de fibres global dans le cerveau et le nombre de fibres par noyau.

## Normalisation par la taille du cerveau

La normalisation par la taille du cerveau est très courante en neuroimagerie et permet dans un certain nombre de cas de s'affranchir de la variabilité inter-individuelle. Dans la maladie de Huntington, le cerveau est atrophié comme l'ont montré plusieurs études anatomiques [Halliday et al., 1998; Mann et al., 1993]. Pour la base de données que nous utilisons, le volume cérébral est en moyenne de  $1141004 \pm 110613 \text{ mm}^3$  pour un sujet sain et de  $935193 \pm 129268 \text{ mm}^3$  pour un patient ce qui revient en moyenne à 18% de pourcentage d'atrophie dans le cerveau entre les sujets sains et les patients. La normalisation par la taille du cerveau peut donc gommer quelques aspects de la maladie et cacher des différences de connectivité liées à l'atrophie du cerveau chez les patients. Elle est donc inappropriée dans notre cas.

## Normalisation par le volume des noyaux

Lorsque l'on s'intéresse à la connectivité des noyaux, il peut venir à l'esprit de normaliser les valeurs de connectivité obtenues par le volume des noyaux. Or le striatum est atrophique chez les patients HD comme l'ont montré des études précédentes [Bäckman et al., 1997; Rosas et al., 2001; Douaud et al., 2006] et comme le montre la figure 10.2 qui fournit les mesures des volumes moyens des noyaux gris centraux pour les sujets de notre base d'étude. La normalisation par le volume des noyaux est donc inappropriée pour cette étude.

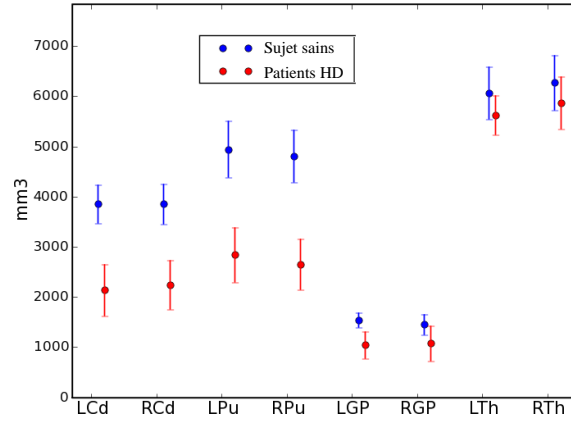


FIG. 10.2: Volume des noyaux gris centraux. Les points représentent les moyennes et les barres d'erreur les écarts-types.

## Normalisation par le nombre de fibres global

Cette étude s'intéresse à des valeurs de connectivité entre les noyaux et le cortex ou entre les noyaux et des régions corticales. Cette connectivité est calculée en isolant certaines fibres à partir des fibres obtenues avec la tractographie réalisée sur



l'ensemble du cerveau. Nous avons évalué dans ce qui suit la possibilité de normaliser ces valeurs de connectivité par le nombre de fibres total obtenus pour tout le cerveau. Pour cela, nous avons représenté dans la figure 10.3 le nombre de fibres obtenus pour les différents sujets comme une fonction des volumes des cerveaux de ces sujets. Nous remarquons d'après la figure que le nombre de fibres obtenues est une fonction

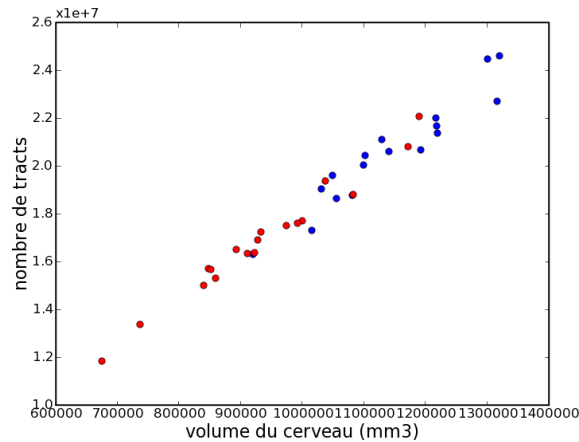


FIG. 10.3: Nombre de fibres obtenues sur le cerveau entier en fonction du volume du cerveau ; sujets sains : bleu, patients : rouge. Le nombre de fibres reste une fonction linéaire du volume du cerveau utilisé pour la tractographie.

linéaire du volume du cerveau. Cette propriété vient du fait que la tractographie est faite sur le cerveau entier à partir de 27 graines par voxel. Il est donc naturel que le nombre de fibres obtenues à la fin soit proportionnel au nombre de voxels à partir desquels il a été initié. Le volume du cerveau étant un critère pathologique, il s'en suit que le nombre de fibres obtenu est aussi un critère pathologique qui ne peut pas être utilisé comme critère de normalisation.

### Normalisation par le nombre de fibres par noyau

Un autre critère de normalisation que nous avons envisagé dans le cadre de ce travail est la normalisation par le nombre de fibres qui relient un noyau donné au cortex. Ces fibres sont sélectionnées parmi les fibres obtenues sur le cerveau entier en utilisant les segmentations du noyau et du cortex comme décrit dans la section 9.2. La dépendance entre le nombre de fibres obtenus par noyau et le volume du noyau a été analysée. La figure 10.4 montre que le nombre de fibres qui relient un noyau donné et le cortex varie d'une façon linéaire en fonction du volume du noyau. Ce critère ne peut donc pas non plus être utilisé comme critère de normalisation.

Après avoir analysé ces différents critères de normalisation, nous avons conclu que chaque critère est quelque part lié à la maladie. Pour ne pas gommer les différences de connectivité liées à la pathologie nous avons donc choisi dans ce qui suit de



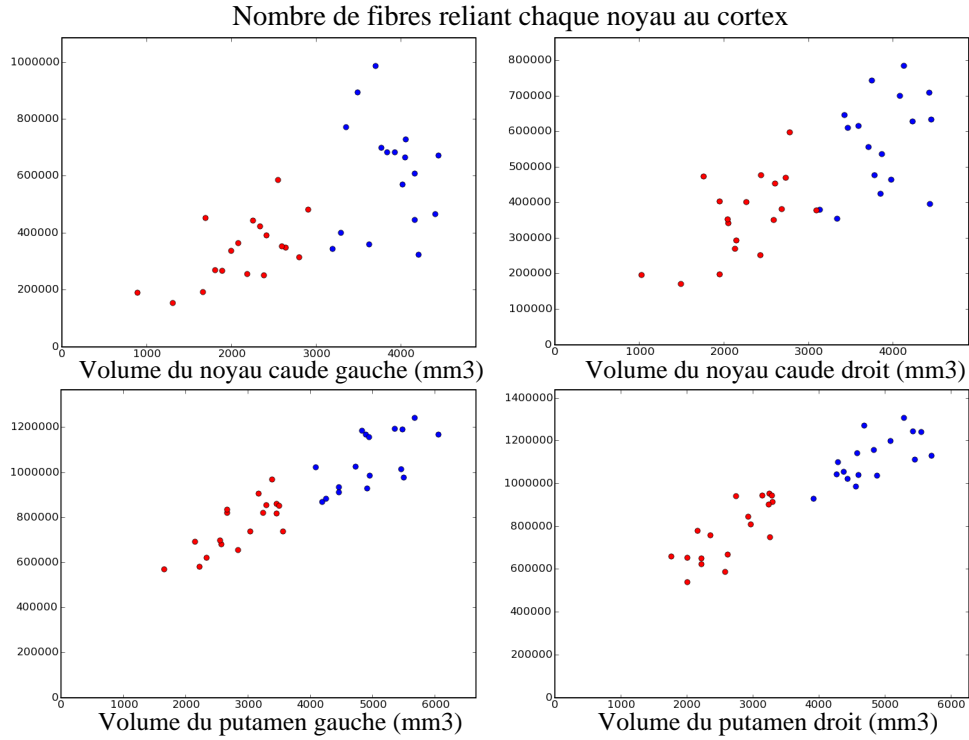


FIG. 10.4: Nombre de fibres reliant chaque noyau au cortex ; évolution globalement linéaire en fonction du volume du noyau considéré.

ne pas utiliser de critère de normalisation entre sujets.

### 10.2.3 Atlas de la connectivité striato-corticale

Le but de cette étude est d'analyser les modifications des connexions striato corticales dans la maladie de Huntington. Dans ce but, nous avons étudié dans un premier temps les projections corticales du striatum afin de mesurer une potentielle diminution au niveau de ces projections. Nous avons calculé, pour chaque sujet de la base de données, des cartes de connectivité  $C_s(n, v)$  entre chaque noyau et le cortex comme décrit dans la section 9.3. Nous avons utilisé dans cette étude la segmentation du cortex fournie dans la suite logicielle Freesurfer et rééchantillonnée sur une sphère de façon à avoir le même nombre de noeuds pour tous les sujets et une correspondance noeud à noeud entre les différents sujets [Argall et al., 2006; Tucholka, 2010]. Dans le cas d'une étude de groupe, cette correspondance peut être utilisée pour effectuer une comparaison statistique des valeurs de connectivité obtenues en chaque point du cortex pour différents sujets. Elle peut aussi être exploitée pour calculer des atlas surfaciques de connectivité moyenne pour un groupe de sujets. Ces atlas peuvent être calculés à la fois pour quantifier la force de connexion de chaque noyau à chaque point du cortex ou à chaque région corticale à l'échelle d'un groupe.

## Connectivité striato-corticale à l'échelle du vertex

Les cartes de connectivité calculées entre chaque noyau  $n$  et le cortex fournissent pour chaque sujet  $s$ , les valeurs de connectivité  $C_s(n, v)$  qui relient  $n$  à chaque position de vertex  $v$  dans le cortex. Grâce à la correspondance qui existe entre noeuds, des valeurs moyennes de connectivité peuvent être calculées pour un noyau  $n$  sur une population  $\mathcal{P}$  :

$$C_{\mathcal{P}}(n, v) = \frac{\sum_{s \in \mathcal{P}} C_s(n, v)}{\text{card}(\mathcal{P})} \quad (10.1)$$

Ces valeurs moyennes projetées sur la surface corticale d'un cerveau moyen constituent un atlas de la connectivité du noyau considéré au cortex. Pour chaque noyau et chaque groupe de sujets, un atlas de connectivité a été calculé, permettant ainsi une comparaison quantitative visuelle de la "force" de connexion de chaque noyau à la surface corticale, comme le montre la figure 10.5. Cette figure illustre la baisse de connectivité observée chez les patient HD dans certaines régions corticales, ce qui nous a conduit à vouloir approfondir ces résultats en nous intéressant aux cartes de connectivité entre chaque noyau et les gyri du cerveau tels que fournis par la suite logicielle Freesurfer [Desikan et al., 2006].

## Connectivité striato-corticale à l'échelle des gyri

Pour chaque sujet  $s$ , les valeurs de connectivité  $C_s(n, r)$  entre chaque noyau  $n$  et chaque gyrus  $r$  ont été calculées comme décrit dans la section 9.3.2. Les moyennes de ces valeurs ont été aussi calculées à travers tous les sujets de chaque population, aboutissant ainsi à des valeurs de connectivité par population :

$$C_{\mathcal{P}}(n, r) = \frac{\sum_{s \in \mathcal{P}} C_s(n, r)}{\text{card}(\mathcal{P})} \quad (10.2)$$

Ces différentes valeurs  $C_s(n, r)$  permettent aussi d'effectuer une comparaison statistique de la connectivité striato-corticale entre les deux groupes de sujets et à évaluer l'atrophie des projections corticales dans le cas de la maladie de Huntington.

# 10.3 ATROPHIE DES PROJECTIONS CORTICALES \_\_\_\_\_

Nous proposons dans ce qui suit d'évaluer l'atrophie des projections corticales du striatum en utilisant les cartes de connectivité striato-corticale obtenues pour les différents sujets de la base de données. La comparaison entre les cartes obtenues pour les deux groupes est faite en utilisant des tests statistiques visant à détecter des différences de connectivité significatives. Ces tests peuvent être appliqués soit sur les cartes de connexion entre un noyau et le cortex en effectuant des comparaisons statistiques pour chaque noeud, soit en utilisant les cartes de connectivité entre un noyau et une région corticale. De tels tests nécessitent des corrections statistiques pour les multiples comparaisons. Pour limiter les comparaisons et autoriser

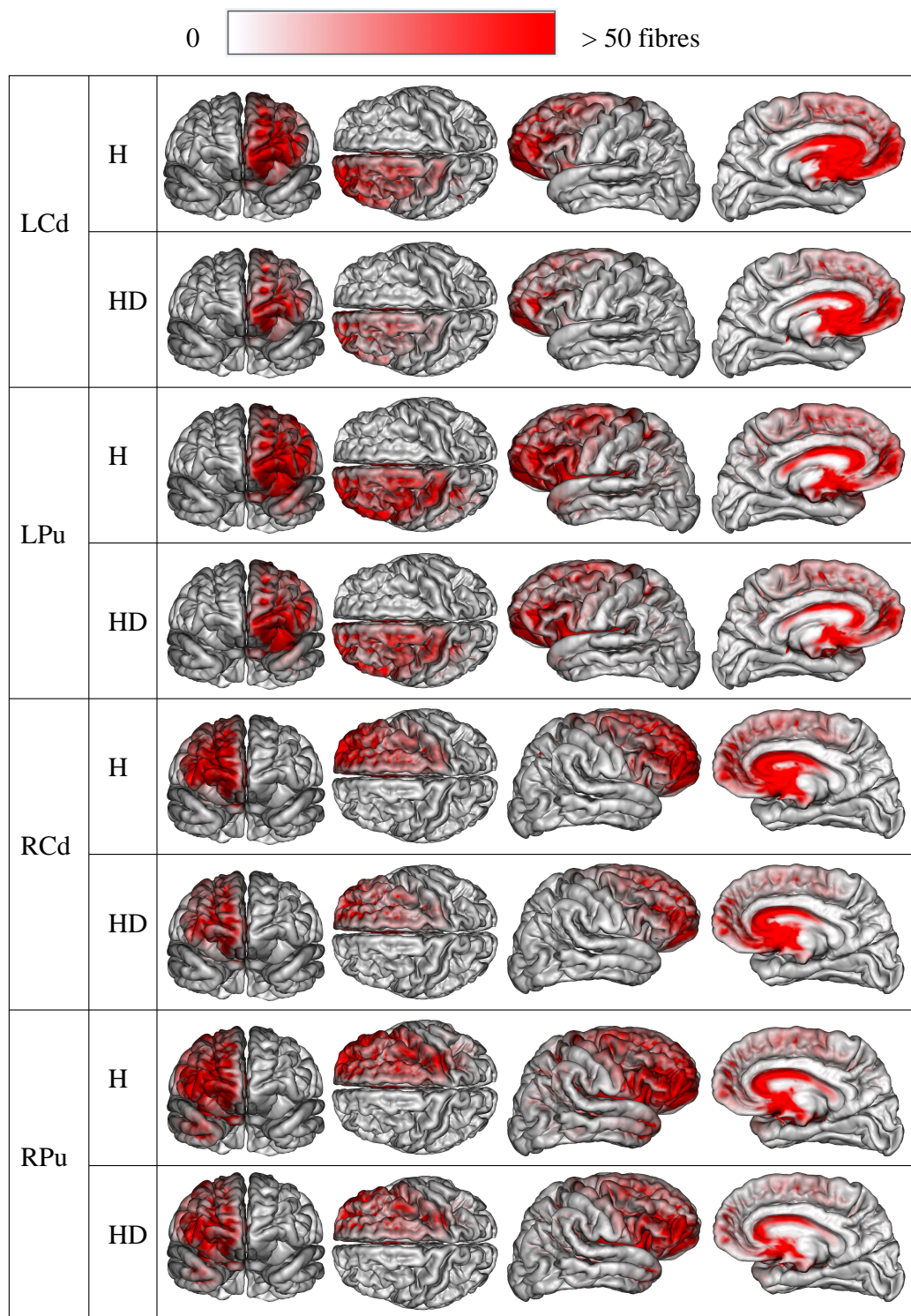


FIG. 10.5: Atlas de la connectivité striato-corticale à l'échelle du vertex obtenus pour les deux populations de sujets sains (H) et de patients (HD). L'intensité de la couleur rouge indique la "force" de la connexion locale au noyau considéré ; ces atlas permettent une inspection visuelle des différences de connectivité.

un seuil de significativité assez large, nous avons opté pour l'utilisation des données de connectivité entre les noyaux et les gyri.

### 10.3.1 Comparaison statistique entre groupes

Pour une population donnée  $\mathcal{P}$ , la connectivité  $C_s(n, r)$  entre un noyau  $n$  et une région corticale  $r$  a été considérée comme une variable aléatoire  $X_{n,r}^{\mathcal{P}}$  prenant différentes valeurs pour les différents sujets  $s$ . Les variables aléatoires  $X_{n,r}^{\mathcal{P}_H}$  et  $X_{n,r}^{\mathcal{P}_{HD}}$  correspondant aux deux groupes de sujets sains et de patients HD peuvent donc être comparés. Deux types de tests ont été appliqués à ces variables aléatoires. Le premier test vise à vérifier si les données correspondent à des distributions gaussiennes et le deuxième test vise à détecter des différences significatives entre les valeurs prises par les deux variables aléatoires.

**Vérification de la gaussianité des données** Un test de Shapiro est appliqué aux valeurs obtenues pour les différents sujets d'une population pour voir si les valeurs suivent une loi gaussienne. Les résultats de ce test sont présentés dans les tableaux 10.2 et 10.3. Pour un noyau donné, seuls les gyri connectés à ce noyau ont été pris en considération et seules les régions ipsilatérales ont été étudiées. Les connexions à l'hémisphère opposé n'ont pas été prises en compte parce que ces connexions sont éliminées dans le processus de sélection des fibres entre les noyaux et le cortex décrit dans la section 9.2.3.

Ces tableaux montrent que pour la plupart des gyri, la distribution des valeurs de connectivité à travers les sujets de chaque population suit une distribution gaussienne, ce qui pourrait justifier le calcul des moyennes de ces valeurs pour un groupe de sujets donné et la comparaison des valeurs moyennes des deux groupes. Pour le noyau caudé gauche, la distribution des valeurs de connectivité n'est pas gaussienne pour le gyrus antérieur cingulaire rostral (26) chez les témoins et pour le gyrus latéral orbito-frontal (12), le pars opercularis (18), le gyrus cingulaire postérieur (23), le gyrus antérieur cingulaire rostral (26) et le pôle frontal (32), chez les patients. Pour le noyau caudé droit, la distribution des valeurs de connectivité n'est pas gaussienne pour le gyrus antérieur cingulaire caudal (2) chez les témoins et dans le gyrus antérieur cingulaire caudal(2), le gyrus frontal moyen (3), le gyrus postérieur cingulaire et le gyrus antérieur cingulaire rostral (26), chez les patients. Pour le putamen gauche, la distribution des valeurs de connectivité n'est pas gaussienne pour le gyrus antérieur cingulaire caudal (2), le gyrus inférieur temporal (9), le gyrus médial orbito-frontal (14), le gyrus temporal moyen (15), le gyrus postérieur cingulaire (23), le gyrus antérieur cingulaire rostral (26) et le gyrus frontal moyen rostral (27), pour les témoins. Pour les patients, les valeurs de connectivité ne suivent pas une distribution gaussienne pour le gyrus inférieur temporal (9), le pars opercularis (18) et le gyrus temporal transverse (34). Pour le putamen droit, la distribution des valeurs de connectivité n'est pas gaussienne pour le gyrus antérieur cingulaire caudal (2), le

Région corticale d'intérêt	LCd		RCd	
	H	HD	H	HD
(1) Bankssts	—	—	—	—
(2) Caudal Anterior Cingulate	0.057183	0.213804	0.000023	0.000961
(3) Caudal Middle Frontal	0.088399	0.036538	0.019921	0.002590
(4) Corpus Callosum	0.043300	0.351491	0.266910	0.035118
(5) Cuneus	—	—	—	—
(6) Entorhinal	—	—	—	—
(7) Fusiform	—	—	—	—
(8) Inferior Parietal	—	—	—	—
(9) Inferior Temporal	—	—	—	—
(10) Isthmus Cingulate	—	—	—	—
(11) Lateral Occipital	—	—	—	—
(12) Lateral Orbito Frontal	0.205657	0.002410	0.476973	0.055738
(13) Lingual	—	—	—	—
(14) Medial Orbito Frontal	0.025014	0.085757	0.246144	0.197468
(15) Middle Temporal	—	—	—	—
(16) Para Hippocampal	—	—	—	—
(17) Para Central	0.258506	0.518703	0.064012	0.207377
(18) Pars Opercularis	0.018117	0.000965	0.427961	0.118043
(19) Pars Orbitalis	0.234044	0.294334	0.056785	0.065845
(20) Pars Triangularis	0.829736	0.046161	0.182859	0.103981
(21) Peri Calcarine	—	—	—	—
(22) Post Central	0.352789	—	0.269108	—
(23) Posterior Cingulate	0.959944	0.006733	0.014416	0.008872
(24) Precentral	0.286461	0.272485	0.447038	0.176167
(25) Precuneus	0.089218	—	—	—
(26) Rostral Anterior Cingulate	0.002417	0.000100	0.019460	0.001153
(27) Rostral Middle Frontal	0.510509	0.151134	0.180202	0.169308
(28) Superior Frontal	0.233563	0.215357	0.446896	0.416648
(29) Superior Parietal	0.036659	—	0.084714	—
(30) Superior Temporal	—	—	—	—
(31) Supra Marginal	—	—	—	—
(32) Frontal Pole	0.596860	0.006507	0.167619	0.220439
(33) Temporal Pole	—	—	—	—
(34) Transverse Temporal	—	—	—	—

TAB. 10.2: Valeurs de  $p$  obtenues pour le noyau caudé en utilisant le test de Shapiro. Le seuil de significativité a été choisi égal à 0.01.



Région corticale d'intérêt	LPu		RPu	
	H	HD	H	HD
(1) Bankssts	0.067992	0.893344	0.001281	0.000076
(2) Caudal Anterior Cingulate	0.000058	0.032621	0.000002	0.463276
(3) Caudal Middle Frontal	0.997997	0.457077	0.215743	0.514957
(4) Corpus Callosum	0.906545	0.710630	0.966003	0.898222
(5) Cuneus	—	—	—	—
(6) Entorhinal	—	—	—	—
(7) Fusiform	—	—	—	—
(8) Inferior Parietal	0.205546	0.297360	0.679756	0.054462
(9) Inferior Temporal	0.006427	0.009311	0.710285	0.000743
(10) Isthmus Cingulate	0.030435	0.692081	—	—
(11) Lateral Occipital	—	—	—	—
(12) Lateral Orbito Frontal	0.521394	0.684948	0.200329	0.576740
(13) Lingual	—	—	—	—
(14) Medial Orbito Frontal	0.005984	0.071026	0.784913	0.754955
(15) Middle Temporal	0.006879	0.027680	0.018532	0.000241
(16) Para Hippocampal	—	—	—	—
(17) Para Central	0.017455	0.114637	0.568517	0.869573
(18) Pars Opercularis	0.508717	0.006864	0.183275	0.147041
(19) Pars Orbitalis	0.493801	0.466643	0.061303	0.501080
(20) Pars Triangularis	0.298920	0.437794	0.001039	0.771198
(21) Peri Calcarine	—	—	—	—
(22) Post Central	0.476369	0.392425	0.087625	0.169398
(23) Posterior Cingulate	0.001685	0.014897	0.001562	0.004071
(24) Precentral	0.992838	0.570862	0.006457	0.110877
(25) Precuneus	0.023938	0.017403	0.007281	0.071218
(26) Rostral Anterior Cingulate	0.000076	0.526773	0.000341	0.111248
(27) Rostral Middle Frontal	0.478324	0.891969	0.229618	0.317979
(28) Superior Frontal	0.892333	0.573963	0.005607	0.140817
(29) Superior Parietal	0.734276	0.039692	0.677130	0.454459
(30) Superior Temporal	0.351426	0.246309	0.641794	0.464633
(31) Supra Marginal	0.528644	0.850359	0.010274	0.045109
(32) Frontal Pole	0.988372	0.209790	0.082052	0.651436
(33) Temporal Pole	0.136493	0.018921	0.010682	0.011936
(34) Transverse Temporal	0.104646	0.001712	0.355812	0.002830

TAB. 10.3: Valeurs de  $p$  obtenues pour le putamen en utilisant le test de Shapiro. Le seuil de significativité a été choisi égal à 0.01.

pars triangularis (20), le gyrus cingulaire postérieur (23), le gyrus précentral (24), le précuneus (25), le gyrus antérieur cingulaire rostral (26) et le gyrus supérieur frontal (28), pour les témoins. Pour les patients, les valeurs de connectivité ne suivent pas une distribution gaussienne pour le Bankssts (1), le gyrus temporel inférieur (9), le gyrus temporel moyen (15) et le gyrus cingulaire postérieur (23).

**Différences significatives entre populations** Pour isoler pour chaque noyau, les gyri pour lequel il y a une différence de connectivité significative, nous avons utilisé un test de Mann-Whitney avec un seuil de significativité de 0.05 et la méthode FDR (False Discovery Rate) pour corriger des comparaisons multiples. Les valeurs obtenues avec ce test sont illustrées dans le tableau 10.4. Les régions présentant une différence de connectivité significative ont été utilisées par la suite pour mesurer l'atrophie des connexions entre les noyaux et ces régions en utilisant une mesure de pourcentage de déconnexion que nous définirons dans ce qui suit.

### 10.3.2 Pourcentage de déconnexion

A partir des valeurs moyennes de connectivité entre un noyau  $n$  et un gyrus  $r$ , nous avons défini un pourcentage de déconnexion caractérisant l'atrophie des connexions dans la maladie de Huntington, comme une différence relative entre les valeurs des connectivités moyennes des témoins et des patients :

$$PD(n, r) = \frac{C_H(n, r) - C_{HD}(n, r)}{C_H(n, r)} \quad (10.3)$$

où  $C_H(n, r)$  et  $C_{HD}(n, r)$  représentent le nombre moyen de fibres reliant  $n$  à  $r$  pour les sujets sains et pour les patients respectivement. La figure 10.6 montre les pourcentages de déconnexion obtenus pour chaque noyau  $n$  et pour chaque région corticale  $r$  présentant une différence de connectivité entre le groupe des sujets sains et le groupe des patients. Pour le noyau caudé, les régions corticales qui présentent une réduction significative de la connectivité sont localisées dans les régions pariétales (régions supérieures pariétales, région sensorielle primaire et précuneus), les lobes frontaux (dorsal et latéral ventral, fronto-polaire, orbito-frontal et moteur primaire) et le gyrus cingulaire moyen. Pour le noyau caudé gauche, les valeurs de déconnexion varient entre 33.2% pour le gyrus orbito-frontal gauche à 73.4% pour le gyrus pariétal supérieur gauche. Pour le noyau caudé droit, les valeurs de déconnexion varient de 26.5% pour le gyrus orbito-frontal latéral droit à 61.6% pour le gyrus pariétal supérieur droit. Pour le putamen, les régions corticales présentant une réduction de connectivité significative incluent le lobe temporel, les lobes frontaux (dorsal et latéral ventral, frontal supérieur, fronto-polaire, orbito-frontal et moteur primaire), le cortex primaire sensorimoteur et les régions associatives pariétales (précuneus et angulaire). Les pourcentages de déconnexion pour le putamen gauche varient entre 19.8% pour le gyrus précentral gauche à 48.6% pour le gyrus temporel moyen gauche.



Région corticale d'intérêt	LCd	RCd	LPu	RPu
(1) Bankssts	—	—	0.012405	0.000857
(2) Caudal Anterior Cingulate	0.056570	0.460563	0.223892	0.473684
(3) Caudal Middle Frontal	0.014690	0.111008	0.002266	0.111008
(4) Corpus Callosum	0.000141	0.000206	0.000206	0.000037
(5) Cuneus	—	—	—	—
(6) Entorhinal	—	—	—	—
(7) Fusiform	—	—	—	—
(8) Inferior Parietal	—	—	0.002043	0.000428
(9) Inferior Temporal	—	—	0.000160	0.000206
(10) Isthmus Cingulate	—	—	0.195410	—
(11) Lateral Occipital	—	—	—	—
(12) Lateral Orbito Frontal	0.002512	0.006064	0.018794	0.002043
(13) Lingual	—	—	—	—
(14) Medial Orbito Frontal	0.383216	0.298722	0.447484	0.032281
(15) Middle Temporal	—	—	0.000264	0.000037
(16) Para Hippocampal	—	—	—	—
(17) Para Central	0.000160	0.003400	0.310274	0.002782
(18) Pars Opercularis	0.003077	0.003754	0.013506	0.011382
(19) Pars Orbitalis	0.002782	0.001072	0.000766	0.005020
(20) Pars Triangularis	0.000428	0.000857	0.001196	0.003400
(21) Peri Calcarine	—	—	—	—
(22) Post Central	0.000380	0.000337	0.001839	0.000037
(23) Posterior Cingulate	0.001486	0.204650	0.204650	0.049446
(24) Precentral	0.002043	0.005020	0.002043	0.000182
(25) Precuneus	0.000018	—	0.008742	0.005520
(26) Rostral Anterior Cingulate	0.473684	0.322015	0.333938	0.186428
(27) Rostral Middle Frontal	0.000542	0.001334	0.000037	0.000857
(28) Superior Frontal	0.011382	0.006654	0.077918	0.003077
(29) Superior Parietal	0.000095	0.000206	0.002266	0.000182
(30) Superior Temporal	—	—	0.000482	0.000264
(31) Supra Marginal	—	—	0.022041	0.011382
(32) Frontal Pole	0.027791	0.395874	0.346030	0.395874
(33) Temporal Pole	—	—	0.046163	0.233886
(34) Transverse Temporal	—	—	0.124009	0.005520

TAB. 10.4: Valeurs de  $p$  obtenues en utilisant le test de Mann-Whitney. Les valeurs de significativité obtenues avec la  $FDR$  sont : 0.009537, 0.008551, 0.004758 et 0.005987 pour le  $LCd$ ,  $RCd$ ,  $LPu$  et  $RPu$  respectivement.

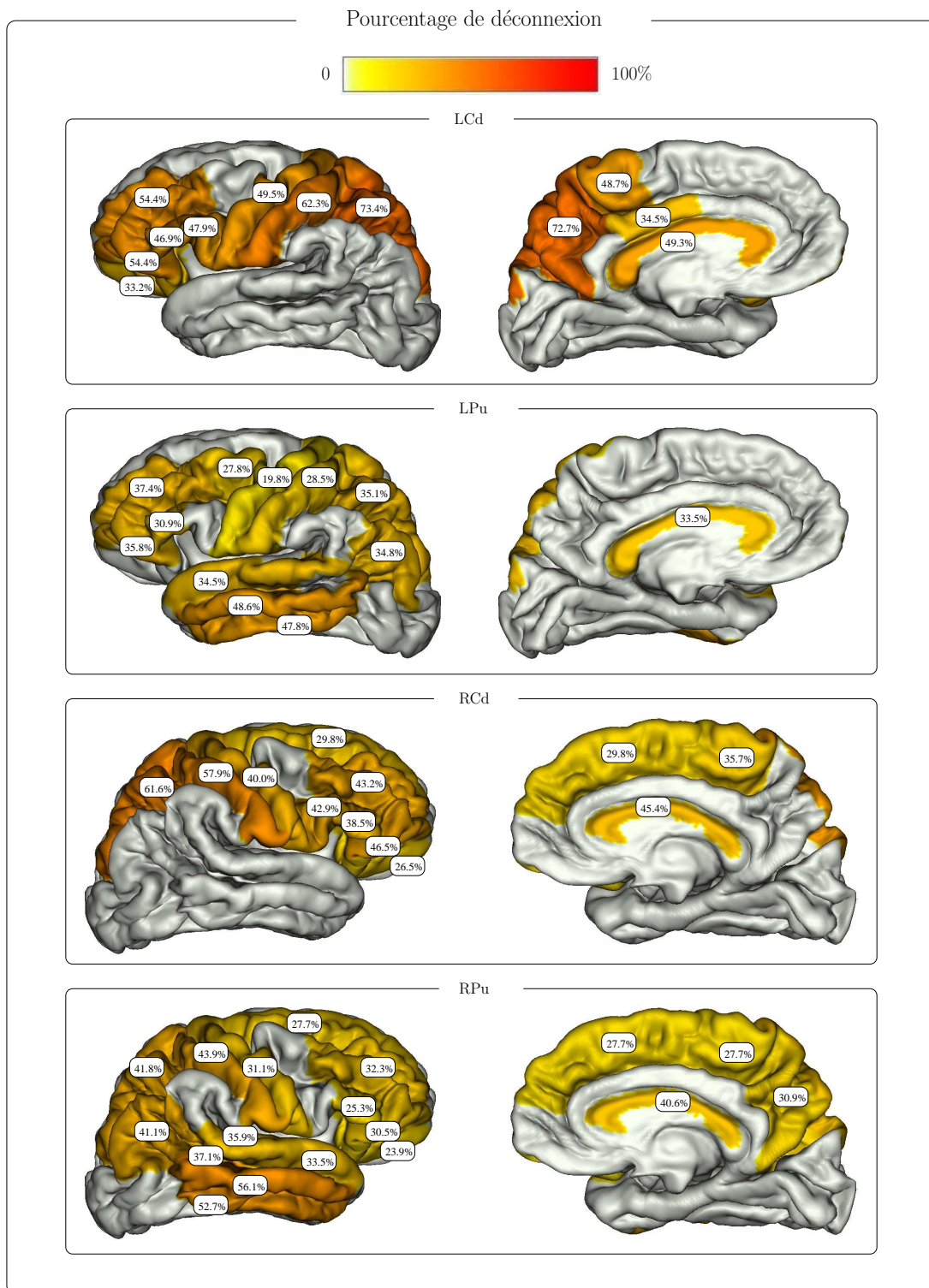


FIG. 10.6: Pourcentage de déconnexion entre striatum et gyri pour le noyau caudé gauche (LCd), le putamen gauche (LPu), le noyau caudé droit (RCd) et le putamen droit (RCd).

Les valeurs de déconnexion pour le putamen droit varient de 23.9% pour le gyrus latéral orbito-frontal droit à 56.1% pour le gyrus temporal moyen droit.

Pour chaque noyau, le pourcentage de déconnexion est supérieur à 20% dans plusieurs régions corticales incluant le cortex frontal. L'implication du cortex frontal concorde avec des études précédentes [Backman et al., 1997; Kloppel et al., 2008]. Dans le putamen, les pourcentages de déconnexion sont plus élevés dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche ce qui concorde avec l'atrophie prédominante dans l'hémisphère gauche, observée par [Rosas et al., 2001]. La déconnexion entre le striatum et le cortex prédomine dans les régions postérieures, ce qui concorde avec plusieurs études morphologiques qui ont souligné une atrophie corticale prédominante dans les régions corticales postérieures et supérieures [Rosas et al., 2008b; Nopoulos et al., 2010]. L'hétérogénéité des valeurs de déconnexion observées sur différentes régions corticales concorde avec l'hétérogénéité de l'atrophie cortical décrite par [Rosas et al., 2008b].

Les pourcentages de déconnexion nous renseignent sur l'atrophie des projections corticales du striatum. Nous proposons dans ce qui suit une approche duale qui consiste à étudier l'atrophie des territoires fonctionnels du striatum dans la maladie de Huntington.

## 10.4 ATROPHIE DES SOUS-TERRITOIRES FONCTIONNELS

---

Nous avons vu précédemment que les connexions striato corticales sont atrophiées. Cette atrophie peut être liée à une atrophie des territoires fonctionnels du striatum ou à un changement de distribution des connexions. Nous proposons dans ce qui suit d'étudier la distribution de l'atrophie des sous territoires fonctionnels du striatum. La distribution des territoires est considérée comme invariable dans le cadre de la maladie de Huntington lorsque les proportions des territoires fonctionnels sont les mêmes chez les témoins et les patients comme le montre la figure 10.7. Nous nous proposons dans ce qui suit de calculer les proportions de chaque territoire fonctionnel du striatum chez les témoins et chez les patients et d'étudier les différences entre les valeurs obtenues dans chaque groupe.

### 10.4.1 Proportion des territoires fonctionnels

Nous nous sommes intéressés dans ce qui suit à la subdivision du striatum en 3 territoires fonctionnels : associatif, limbique et sensorimoteur comme décrit dans [Parent, 1990] et détaillé dans la sous section 3.3.2 de cette thèse. Le cortex a été subdivisé en gyri en utilisant la suite logicielle Freesurfer. Les gyri qui contiennent des régions assurant des fonctions différentes ont été séparés manuellement par le Docteur Christine Delmaire (CHU Lille), sur 10 sujets sains, et une texture contenant

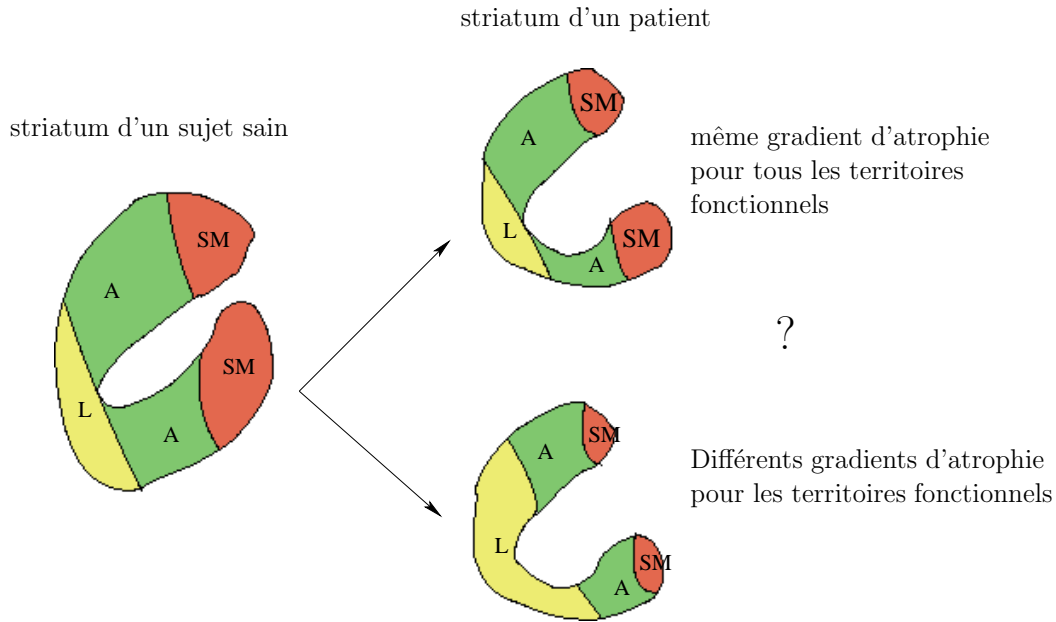


FIG. 10.7: Proportions des territoires associatif (A), limbique (L) et sensorimoteur (SM) dans le striatum. Lorsque le gradient de l'atrophie pour tous les territoires est le même, le rapport entre le volume d'un territoire fonctionnel et le volume du noyau reste préservé.

les aires associatives, limbiques et sensorimotrices a été calculée à partir du volume d'étiquettes résultant et de la surface corticale. Ces 10 textures ont été moyennées en utilisant la correspondance noeud à noeud qui existe entre les surfaces corticales des différents sujets. Nous avons restreint l'étude à 10 sujets parce que l'étape de séparation des gyri reste manuelle et demande donc un temps de traitement important que nous avons souhaité limiter. En outre, ce nombre est suffisant pour construire une texture moyenne de bonne qualité. Cette texture moyenne a été utilisée pour sélectionner les fibres qui relient le striatum à chacune de ces régions corticales comme décrit dans la section 9.2.4 et pour calculer par la suite les cartes de densité volumiques correspondant aux fibres obtenus comme décrit dans la section 9.4. A partir de ces cartes de densités, les proportions de chaque territoire fonctionnel ont été calculées comme décrit dans la section 9.5. Les valeurs  $R_s(n, t_{\text{associatif}})$ ,  $R_s(n, t_{\text{limbique}})$  et  $R_s(n, t_{\text{sensorimoteur}})$  obtenues pour chaque noyau  $n$  ont été comparées entre les sujets  $s$  appartenant aux deux groupes de sujets sains et de patients. L'ensemble de ces valeurs pour les sujets sains et pour les patients est représenté dans la figure 10.8. Chez les patients, la proportion du territoire associatif a diminué de manière très significative dans le noyau caudé et le putamen tandis que la proportion du territoire limbique a augmenté mais avec une plus grande variabilité à travers les sujets. La proportion du territoire sensorimoteur a diminué au sein du caudé et du putamen droit et reste inchangée au sein du putamen gauche. Afin de vérifier si ces modifications sont significatives, des tests statistiques ont été appliquées à ces valeurs.

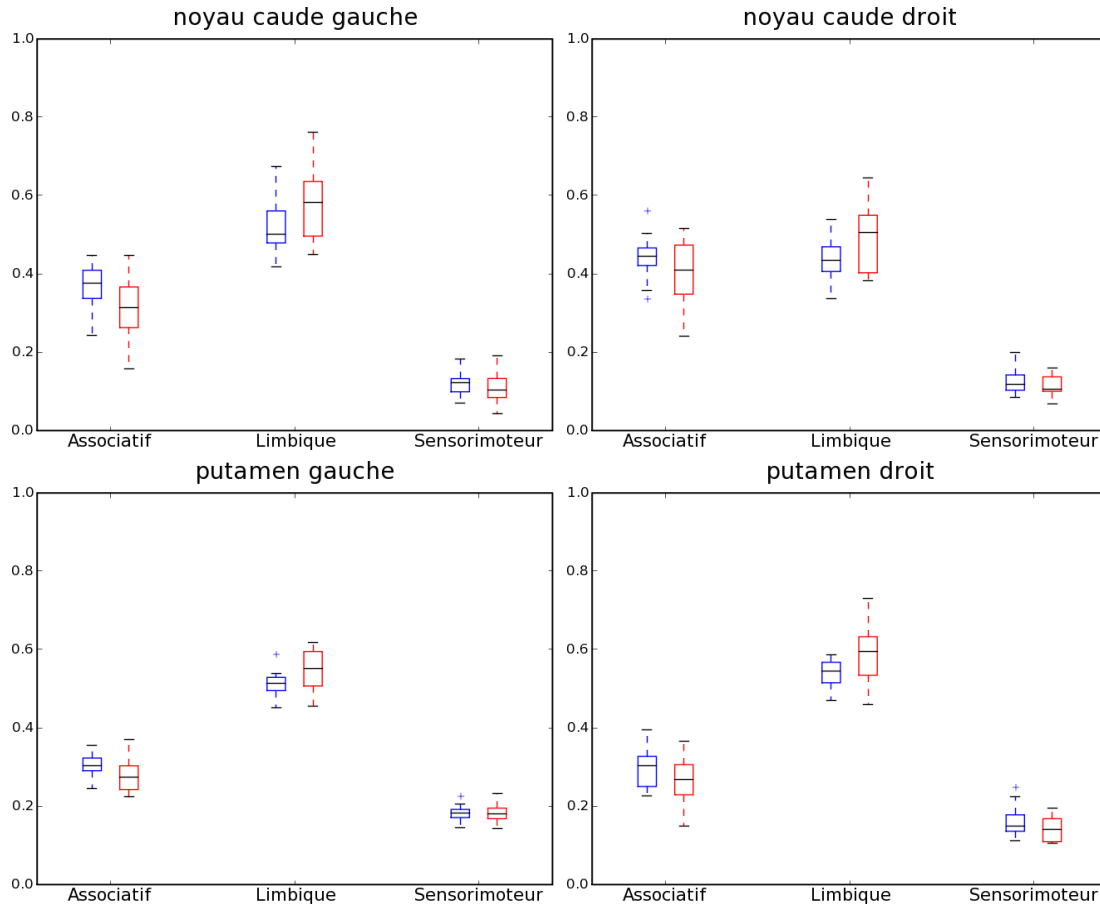


FIG. 10.8: Proportion des territoires associatif, limbique et sensorimoteur dans le striatum pour les sujets sains (bleu) et les patients (rouge). Les lignes horizontales représentent les médianes et les box représentent les premiers et les troisièmes quartiles.

#### 10.4.2 Comparaison statistique entre sujets

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les proportions de territoires fonctionnels entre les deux groupes. Le seuil de significativité choisi est de 0.05 et une correction de Bonferroni a été utilisée pour les comparaisons multiples. Les résultats de ce test sont représentés dans le tableau 10.5.

	LCd	LPu	RCd	RPu
Associatif	0.014	0.007	0.138	0.124
Limbique	0.013	0.018	0.073	0.014
Sensorimoteur	0.214	0.254	0.195	0.068

TAB. 10.5: Valeurs de  $p$  obtenues en utilisant le test de Mann-Whitney pour chaque noyau et chaque territoire fonctionnel sur les valeurs  $R_s(n, t_{\text{associatif}})$ ,  $R_s(n, t_{\text{limbique}})$  et  $R_s(n, t_{\text{sensorimoteur}})$ . Le seuil de significativité est égal à  $\frac{0.05}{3}$  (correction de Bonferroni).

Le test de Mann-Whitney a montré que les proportions des territoires limbiques augmentent d'une manière significative dans le noyau caudé gauche et le putamen droit. Les proportions du territoire associatif diminuent d'une manière significative seulement dans l'hémisphère gauche. Enfin, il n'y a aucun changement significatif dans la proportion du territoire sensorimoteur.

Des données anatomopathologiques de cerveaux atteints de la maladie de Huntington ont montré une neurodégénérescence des territoires associatif et sensorimoteur du striatum [Vonsattel, 2008]. Nos résultats suggèrent un dysfonctionnement du territoire associatif du striatum par rapport au territoire sensorimoteur ce qui concorde avec les atteintes cognitives impliquant le circuit fronto-striatal [Solomon et al., 2008; Rosas et al., 2005] et les atteintes microstructurelles observées dans les régions associatives avec l'imagerie de diffusion [Rosas et al., 2006; Kloppel et al., 2008].

## 10.5 CONCLUSION

---

Nous avons utilisé dans cette étude les concepts de cartes surfaciques et de cartes volumiques de connectivité développés dans le cadre de cette thèse et décrits dans le chapitre 9 pour caractériser l'atteinte au niveau des projections corticales et au niveau des sous-territoires fonctionnels du striatum, dans la maladie de Huntington. Nous avons introduit la notion d'atlas surfaciques de connectivité moyenne, que nous avons calculés pour un groupe de sujets à partir des cartes de connectivité surfacique individuelles. Ces atlas ont permis de calculer des pourcentages de déconnexion entre le striatum et certaines régions corticales dans la maladie de Huntington.

Par ailleurs, la mesure des proportions des territoires fonctionnels dans le striatum a permis d'analyser les changements de distribution des territoires fonctionnels dans le striatum chez les patients. Cette information est très utile pour guider les déformations à appliquer à des atlas contenant les sous territoires fonctionnels des noyaux gris construits à partir de sujets sains (tels que l'atlas de [Bardinet et al., 2009]), si l'on souhaite segmenter ces sous-territoires chez les patients.

Dans cette étude, l'analyse clinique des résultats a été effectuée par le Docteur Christine Delmaire (CHU Lille) et le Professeur Stéphane Lehericy (CHU Pitié Salpêtrière). La mesure de déconnexion constitue une mesure prometteuse pour l'évaluation de l'avancement du stade de la maladie. Elle sera utilisée par le Docteur Christine Delmaire dans une étude longitudinale de l'évolution de la maladie de Huntington afin de mesurer l'atteinte des connexions sous-cortico-corticales à différents stades de la maladie. Ce type de mesure pourrait aussi être généralisé aux différentes pathologies affectant les connexions des noyaux gris centraux au cortex.





# APPLICATION AU SYNDROME GILLES DE LA TOURETTE

---

## Contents

---

<b>11.1 La maladie Gilles de la Tourette</b>	<b>232</b>
11.1.1 Etudes reposant sur l'IRM anatomique	233
11.1.2 Etudes reposant sur l'IRM fonctionnelle	234
11.1.3 Etudes reposant sur l'IRM de diffusion	234
<b>11.2 Base de données</b>	<b>235</b>
11.2.1 Caractéristiques globales	235
11.2.2 Paramètres d'acquisition	236
11.2.3 Volumes des noyaux gris centraux	236
<b>11.3 Connectivité globale</b>	<b>238</b>
11.3.1 Normalisation par le volume du masque de tractographie	238
11.3.2 Normalisation par le nombre de fibres global	239
<b>11.4 Connectivité entre les noyaux et le cortex</b>	<b>239</b>
11.4.1 Fibres reliant les noyaux au cortex	240
11.4.2 Atlas de connectivité entre les noyaux et le cortex	240
11.4.3 Pourcentage de différence entre témoins et patients	244
<b>11.5 Connectivité entre noyaux</b>	<b>246</b>
11.5.1 Nombre de fibres reliant deux noyaux	247
11.5.2 Proportion des territoires reliant deux noyaux	248
<b>11.6 Travail futur</b>	<b>250</b>
11.6.1 Investigation de critères de normalisation	251
11.6.2 Corrélation avec des scores cliniques	251
<b>11.7 Conclusion</b>	<b>251</b>

---

Le syndrome Gilles de la Tourette est une maladie neurodéveloppementale qui se caractérise par des tics moteurs et vocaux persistants. Ces symptômes sont probablement liés à une anomalie du développement au sein des connexions entre le cortex et les noyaux gris centraux et au sein des connexions qui relient ces structures entre elles. La diversité des symptômes suggère l'atteinte de différents circuits dans les connexions cortico-sous-cortico-corticales. Nous proposons dans ce chapitre d'étudier les modifications putatives des connexions des noyaux gris centraux en utilisant les outils développés dans le cadre de cette thèse. Nous nous sommes intéressés dans ce chapitre à la fois aux connexions entre les noyaux et le cortex, et aux connexions entre les différents noyaux. Ce travail est en cours de réalisation et n'est pas encore finalisé. Ainsi, nous présenterons dans ce chapitre quelques résultats préliminaires et quelques pistes de travail futur. Ce travail est le fruit d'une collaboration entre NeuroSpin et l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM).

**Mots clés :** Gilles de la Tourette, noyaux gris centraux, connectivité anatomique, comparaison de groupes.

### Organisation de ce chapitre :

Ce chapitre est organisé comme suit. Après une brève description des études qui se sont intéressées au syndrome Gilles de la Tourette dans la section 11.1, nous décrirons la base de données utilisée dans cette étude dans la section 11.2. Les sections 11.3, 11.4 et 11.5 seront dédiées respectivement à l'inférence de la connectivité globale dans le cerveau, l'étude de la connectivité entre les noyaux gris et le cortex et l'analyse de la connectivité entre différents noyaux.

## 11.1 LA MALADIE GILLES DE LA TOURETTE

---

Le syndrome Gilles de la Tourette (SGT) doit son nom au neurologue Georges Gilles de la Tourette qui a été le premier à le décrire. C'est un trouble neurologique relativement rare, qui débute dès l'enfance, entre 2 et 15 ans et en moyenne autour de 7 ans. Il se caractérise par des tics moteurs et vocaux qui sont chroniques (durée > 1 an). Les tics moteurs peuvent être simples (mouvements soudains, rapides et sans signification tels que le clignement des yeux ou le haussement des épaules) ou complexes (plus coordonnés et plus compliqués et surtout inappropriés au contexte comme le fait de toucher des personnes inconnues dans la rue). Les tics sonores peuvent aussi être simples (bruits émis par la bouche ou le nez) ou complexes (tics ayant un sens linguistique comme l'utilisation involontaire d'un langage grossier ou obscène). A ces tics, peuvent s'ajouter un ou plusieurs troubles du comportement tels que des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), des crises de panique

ou de rage et des troubles du sommeil ou de l'apprentissage. Les TOC se présentent comme une idée récurrente (obsession) qui mobilise l'esprit, et qui est souvent liée à un besoin de perfection. Cette obsession ne disparaît qu'avec l'accomplissement d'une action (compulsion) qui l'assouvit. Les TOC sont plus fréquents chez les filles tandis que les TDAH sont plus fréquents chez les garçons. L'origine de la maladie n'est pas connue mais il est fort probable qu'elle soit d'origine génétique avec une forte contribution environnementale. Il n'existe pas de traitement pour guérir les patients atteints du syndrome Gilles de la Tourette. Tous les traitements qui existent permettent uniquement de réduire les symptômes. Dans la plupart des cas, les tics sont légers et ne nécessitent pas de médicament.

Les mécanismes derrière les symptômes provoqués par la maladie sont encore méconnus. Les nouvelles techniques d'imagerie ont permis de mieux cerner certains aspects structurels ou physiopathologiques. Nous présenterons dans ce qui suit les résultats de quelques travaux qui se sont intéressés au SGT en utilisant l'imagerie par résonance magnétique. Ces différents résultats ainsi que les conclusions qu'ils ont permis de déduire seront regroupés par section selon le type de modalité d'imagerie sur laquelle ils se basent. Cette section est inspirée des différents articles décrivant les travaux qui se sont intéressés au syndrome Gilles de la Tourette et du travail de thèse de [\[Worbe, 2010\]](#).

### **11.1.1 Etudes reposant sur l'IRM anatomique**

Les études restreintes à l'utilisation de l'IRM anatomique se sont intéressées essentiellement à la recherche de modifications putatives des volumes de différentes structures cérébrales.

Les premières études qui ont comparé les volumes des noyaux gris centraux entre des témoins et des patients atteints du syndrome Gilles de la Tourette ont montré qu'il n'y a pas de différence significative dans les volumes des noyaux gris centraux chez les patients [\[Singer et al., 1993\]](#); [\[Zimmerman et al., 2000\]](#). Les études récentes ont mis en évidence, chez les patients, des modifications des volumes du putamen ventral [\[Ludolph et al., 2006\]](#), du noyau caudé [\[Bloch et al., 2005\]](#), de l'hippocampe et de l'amygdale [\[Peterson et al., 2007\]](#), et du thalamus [\[Lee et al., 2006\]](#). Une diminution du volume de la tête du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus a été mise en évidence chez des patients atteints du syndrome Gilles de la Tourette [\[Peterson et al., 2003\]](#). Cette diminution a été corrélée avec la sévérité et la persistance des tics et des troubles obsessionnels-compulsifs à l'âge adulte [\[Bloch et al., 2005\]](#). En revanche, une augmentation des volumes du thalamus, du putamen ventral, de l'hippocampe et de l'amygdale ont été observés chez les patients SGT [\[Lee et al., 2006\]](#); [\[Ludolph et al., 2006\]](#); [\[Peterson et al., 2007\]](#). L'augmentation des volumes de l'hippocampe et de l'amygdale a été corrélée négativement avec la sévérité des tics. La mesure de l'épaisseur corticale a permis, quant à elle, de mettre en évidence, chez les enfants atteints

du syndrome Gilles de la Tourette, un épaississement du cortex frontal et préfrontal [Peterson et al., 2001] et une diminution de l'épaisseur du cortex sensorimoteur, pariétal et temporal latéral [Sowell et al., 2008] ainsi que dans le cortex orbitofrontal [Fahim et al., 2010]. La forte corrélation entre la sévérité des tics et la diminution de l'épaisseur du cortex sensorimoteur pointe vers l'implication de cette région dans la genèse des tics [Sowell et al., 2008]. Dans une étude plus récente [Worbe et al., 2010a], la diminution de l'épaisseur corticale a été étudiée pour 3 groupes de sujets atteints respectivement de (i) tics simples, (ii) tics simples et complexes, (iii) tics associés à des TOC, et a montré que la diversité des tics provoque une diminution de l'épaisseur du cortex dans des régions plus diverses. C'est cette même base de sujets que nous utiliserons dans ce travail pour comparer la connectivité des noyaux gris centraux entre ces trois groupes de sujets et un groupe de témoins.

Les études qui se sont intéressées à l'analyse du volume de régions appartenant à la substance blanche a permis de mettre en évidence une augmentation de volume dans le lobe frontal droit [Fredericksen et al., 2002] et un épaississement du corps calleux chez l'adulte [Plessen et al., 2004]. Ces résultats reflètent probablement des processus de plasticité visant à compenser les tics.

### 11.1.2 Etudes reposant sur l'IRM fonctionnelle

Les études qui se sont intéressées au SGT en utilisant l'IRM fonctionnelle ont détecté plusieurs activations au niveau du cerveau lors de l'expression des tics. [Bohlhalter et al., 2006] ont détecté des activations à la fois au niveau de régions corticales (cortex cingulaire antérieur, préfrontal dorso-latéral, moteur et pré-moteur, aire motrice supplémentaire, cortex pariétal inférieur, gyrus temporal supérieur) et sous-corticales (striatum et pallidum). Le grand nombre et la diversité des structures cérébrales mises en évidence semblent être liés à différents facteurs : la diversité des symptômes et l'implication d'un grand nombre de structures interconnectées en réseaux ou circuits pour l'expression de chaque symptôme. Pour mettre ces réseaux en évidence, une étude [Church et al., 2009] s'est focalisée sur l'état de repos pour une population pédiatrique de patients atteints du SGT et a permis de mettre en évidence un décalage de maturation des réseaux fronto-pariétaux et cingulo-operculaires, impliqués respectivement dans le contrôle et la maintenance de différentes tâches comportementales. Les activations dans le gyrus cingulaire, le gyrus temporal et le gyrus fronto-médial ont été corrélées avec le score de troubles obsessionnels compulsifs [Debes et al., 2011] chez des enfants atteints du SGT.

### 11.1.3 Etudes reposant sur l'IRM de diffusion

Une analyse voxel à voxel de coefficients de diffusion calculés à partir du modèle de tenseur de diffusion a permis d'isoler des anomalies structurelles dans des circuits sensorimoteurs et pré-moteurs au niveau de la substance blanche [Thomalla

et al., 2009]. Les auteurs spéculent que cette altération de la connectivité cérébrale reflète un processus adaptatif de la part du système moteur suite à la déficience corticale primaire, se traduisant par un meilleur contrôle des tics. Une diminution de la valeur de FA a été mise en évidence dans le corps calleux, la capsule interne et le faisceau cortico-spinal [Neuner et al., 2010] et une augmentation de valeurs de FA a été observée dans le gyrus post-central, le gyrus pré-central, l'aire supplémentaire primaire et le thalamus postérolatéral [Thomalla et al., 2009]. Ces résultats confirment l'atteinte des connexions inter-hémisphériques soulignée par [Plessen et al., 2006; Bäumer et al., 2010; Cavanna et al., 2010]. Chez des enfants atteints du SGT, la mesure de l'ADC au sein de la substance grise et de la substance blanche a montré que la diffusivité augmente dans les régions cérébrales impliquées dans le circuit fronto-striatal [Govindan et al., 2010]. Cette augmentation a été corrélée avec la sévérité des tics.

Par ailleurs, le calcul des probabilités de connexions entre le noyau caudé et le cortex en utilisant une tractographie probabiliste a permis de mettre en évidence une diminution de la connectivité entre le noyau caudé antérieur et le cortex préfrontal-dorso-latéral chez les enfants atteints du SGT [Makki et al., 2009].

## 11.2 BASE DE DONNÉES

Le but de cette étude est d'isoler des modifications putatives de la connectivité des noyaux gris centraux dans le syndrome Gilles de la Tourette. Dans ce but, nous avons utilisé une base de données contenant un groupe de sujets sains et trois groupes de patients. Cette base contient à la fois des acquisitions d'IRM anatomique pondérée en  $T_1$  et des acquisitions d'IRM de diffusion.

### 11.2.1 Caractéristiques globales

La base de données que nous avons utilisée est composée de 4 groupes de sujets : des témoins, et trois groupes de patients atteints du syndrome Gilles de la Tourette. Elle contient au total 90 sujets. Dans les résultats que nous présentons dans ce travail de thèse, nous n'avons utilisé que 64 sujets parmi les 90 pour des contraintes de temps. Les autres sujets seront traités dans la continuité de ce travail en vue d'une publication future.

- le groupe des témoins est composé de 27 sujets (16 hommes et 11 femmes) de moyenne d'âge  $29 \pm 11$ .
- le premier groupe de patients (SGT1) regroupe les sujets présentant des tics simples. Il est composé de 12 sujets (7 hommes et 5 femmes) de moyenne d'âge  $28 \pm 8$ .
- le deuxième groupe de patients (SGT2) regroupe des sujets présentant à la fois des tics simples et des tics complexes. Il est constitué de 14 sujets (7 hommes et 7 femmes) de moyenne d'âge  $35 \pm 14$ .

- le troisième groupe de sujets (SGT3) regroupe des sujets présentant l'ensemble des symptômes (tics simples et complexes et troubles obsessionnels compulsifs).

Il est composé de 11 sujets (10 hommes et 1 femmes) de moyenne d'âge  $29 \pm 9$ .

Les âges des sujets appartenant aux différents groupes ont été comparés en utilisant le test de Mann-Whitney avec un seuil de significativité égal à 0.05. Ce test indique qu'il n'existe pas de différence significative d'âge entre groupes.

### 11.2.2 Paramètres d'acquisition

Les acquisitions ont été effectuées au Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR) au sein de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Elle comporte des données anatomiques pondérées en  $T_1$ , des données de diffusion et des cartes de champs servant à corriger les artefacts de susceptibilité des données de diffusion. Les paramètres d'acquisition utilisés sont les suivants :

- *3D MPRAGE* champs de vue  $FOV = 256mm$ , matrice  $256 \times 256$ ,  $TE/TR = 2.98ms/2.3s$ ,  $TH = 1.1mm$ ,  $TI = 900ms$ , Phase  $FOV = 93.8$ , 160 coupes par slab,  $RBW = 240Hz/pixel$  ;
- *Single-shot twice refocused spin-echo DW-EPI* champs de vue  $FOV = 256mm$ ,  $TH = 2mm$ , matrice  $128 \times 128$ ,  $TE/TR = 86ms/12s$ , GRAPPA 2, Fourier partiel 6/8, 80 coupes,  $RBW = 1630Hz/pixel$ ,  $b\text{-value}=1000s/mm^2$ , 50 directions non colinéaires uniformément distribuées.
- *Carte de champ : GRE 2D* champs de vue  $FOV = 256mm$ , matrice  $64 \times 64$ ,  $TE_1/TE_2 = 4.92/7.3$ ,  $TH = 3.5mm$ ,  $TR = 0.5s$ ,  $FOV = 220$ , 37 coupes,  $RBW = 200Hz/pixel$ ,  $FA = 60^\circ$  sans GRAPPA.

### 11.2.3 Volumes des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, pallidum) et le thalamus ont été segmentés en utilisant la méthode décrite dans le chapitre 7. Ces segmentations ont par la suite été corrigées par une experte (le Docteur Yulia Worbe) pour assurer une meilleure qualité des résultats. Les moyennes des volumes des noyaux ont été calculées pour chaque groupe et représentées dans la figure 11.1. Une comparaison statistique de ces valeurs entre le groupe des témoins et chaque groupe de patients SGT a été effectuée en utilisant le test de Mann-Whitney avec un seuil de significativité égal à 0.05. Les résultats sont illustrés dans le tableau 11.1. Les valeurs de  $p$  qui sont inférieures au seuil de significativité ont été représentées en gras. Ces résultats montrent que pour le noyau caudé il n'existe pas de différence significative entre les témoins et chaque groupe de patients. Pour le putamen, nous avons détecté une augmentation significative de volume entre les témoins et le groupe SGT3 au niveau du putamen gauche et entre les témoins et les groupes SGT2 et SGT3 pour le putamen droit. Les volumes du pallidum, quant à eux, augmentent significative-

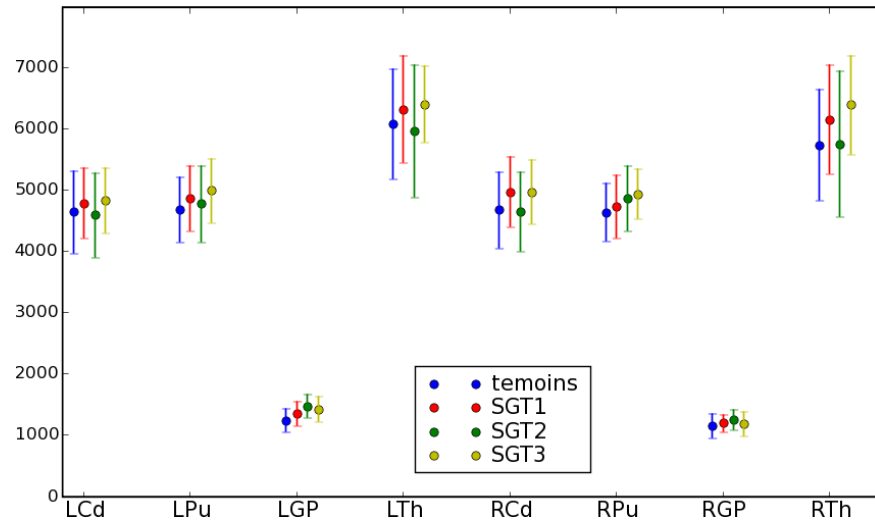


FIG. 11.1: Moyennes et écarts-types des volumes des noyaux gris centraux pour les témoins (en bleu), SGT1 (en rouge), SGT2 (en vert) et SGT3 (en jaune).

	témoins-SGT1	témoins-SGT2	témoins-SGT3
LCd	0.3131	0.3201	0.1752
LPu	0.2326	0.2373	0.0520
LGP	0.1117	<b>0.0007</b>	<b>0.0137</b>
LTH	0.2144	0.3811	0.0807
RCd	0.1060	0.3501	0.1017
RPu	0.1970	<b>0.0392</b>	<b>0.0370</b>
RGP	0.2419	0.0670	0.4108
RTH	0.1060	0.4562	<b>0.0175</b>

TAB. 11.1: Comparaisons statistiques des volumes des noyaux gris centraux entre groupes en utilisant le test de Mann-Whitney. Les valeurs significativement différentes sont représentées en gras.

ment uniquement dans l'hémisphère gauche et entre les témoins et les groupes SGT2 et SGT3. Enfin, une augmentation significative du volume du thalamus droit a été détectée entre les témoins et le groupe SGT3. Ces résultats concordent avec les augmentations du volume des noyaux gris observées dans les travaux précédents [Lee et al., 2006; Ludolph et al., 2006; Peterson et al., 2007]. L'augmentation du volume du pallidum concorde avec les études anatomopathologiques qui ont mis en évidence une augmentation numérique des neurones de projections dans le pallidum interne [Kalanithi et al., 2005]. Bien que nous ne puissions pas faire le parallèle direct entre les données anatomopathologiques et les volumes des pallidum dans notre étude, la concordance des données avec des études précédentes renforce notre hypothèse.



Le volume des noyaux gris centraux peut donc constituer un critère pathologique pour certains noyaux mais les faibles différences observées entre les témoins et les patients (figure 11.1), appuient l'utilisation des volumes des noyaux gris centraux comme critère de normalisation entre sujets si nécessaire, contrairement au cas de la maladie de Huntington pour laquelle les volumes des structures diminuaient de moitié, interdisant l'utilisation de leur volume pour la normalisation entre sujets. Différents critères de normalisation possibles pour cette étude seront étudiés dans ce qui suit. L'évaluation de leur apport au niveau des résultats ne sera pas présentée dans ce chapitre mais sera effectuée dans le futur.

## 11.3 CONNECTIVITÉ GLOBALE

Cette section s'intéresse à la connectivité cérébrale globale et aux différents critères qui peuvent être utilisés pour normaliser la connectivité à l'échelle du cerveau entier. Les données IRM anatomiques et de diffusion ont été pré-traitées en utilisant les suites logicielles BrainVISA et Freesurfer comme décrit dans la section 9.1 et en utilisant les mêmes paramètres décrits dans cette même section. Nous avons, par ailleurs, opté pour la tractographie de type streamline probabiliste pour les raisons évoquées dans le chapitre 9. L'étape de prétraitements des données, dans cette étude, a été effectuée par Mademoiselle Sophie Lecomte [Lecomte, 2010].

### 11.3.1 Normalisation par le volume du masque de tractographie

Le masque de tractographie que nous avons utilisé contient la substance blanche, les noyaux gris centraux, le cortex et exclut les ventricules et les sillons. Nous nous sommes intéressés dans cette sous-section à la mesure des volumes des masques de tractographie et à la comparaison de ces mesures entre les témoins et les trois groupes de patients. Etant donné que les fibres sont calculées à partir de ce masque, nous pensons que le volume de ce masque a plus d'influence sur les mesures de connectivité globale que le volume du cerveau entier. Le tableau 11.2 résume les valeurs moyennes des volumes du masque de tractographie obtenus pour chaque population. Les volumes de ces masques ont été comparés entre les différentes po-

témoins ( $mm^3$ )	SGT1 ( $mm^3$ )	SGT2 ( $mm^3$ )	SGT3 ( $mm^3$ )
$1088678 \pm 105739$	$1067446 \pm 108282$	$1078827 \pm 96194$	$1114570 \pm 72839$

TAB. 11.2: Plages de variation des volumes du cerveau pour les quatre groupes de sujets.

pulations en utilisant un test de Mann-Whitney et un seuil de significativité égal à 0.05. Le tableau 11.3 résume les valeurs de significativité obtenues. Il n'y a donc pas de différence significative dans les volumes du masque de tractographie entre les témoins et les différents groupes de patients. Le volume de ce masque peut donc être

	témoins-SGT1	témoins-SGT2	témoins-SGT3
valeur de p	0.31	0.35	0.27

TAB. 11.3: Comparaison statistique des volumes du masque de tractographie entre groupes en utilisant le test de Mann-Whitney.

utilisé comme critère de normalisation des valeurs de connectivité.

### 11.3.2 Normalisation par le nombre de fibres global

Le nombre de fibres global est représenté dans la figure 11.2 comme fonction du volume du masque de tractographie. Le nombre de fibres global semble être une fonc-

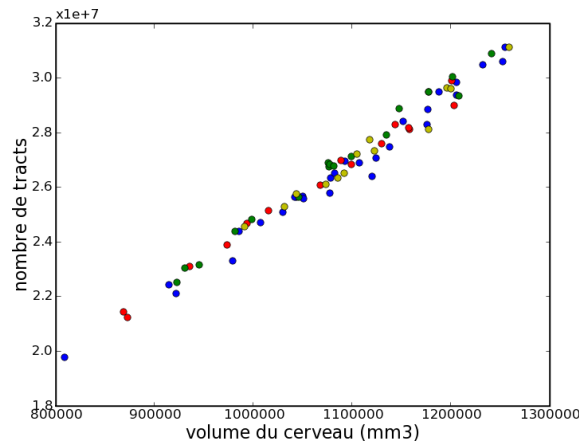


FIG. 11.2: Nombre de fibres global en fonction du volume du masque de tractographie pour les témoins (en bleu), SGT1 (en rouge), SGT2 (en vert), SGT3 (en jaune).

tion linéaire du volume du masque de tractographie comme remarqué précédemment dans le chapitre 10. La corrélation entre les volumes du masque de tractographie et les nombres de fibres globales vaut 0.99 pour chaque groupe de sujets. Le nombre de fibres globales est une grandeur non pathologique qui pourrait être utilisée pour normaliser les valeurs de connectivité.

## 11.4 CONNECTIVITÉ ENTRE LES NOYAUX ET LE CORTEX

La connectivité entre les noyaux et le cortex a été étudiée en utilisant les cartes de connectivité corticales individuelles décrites dans la section 9.3 et les atlas moyens calculés comme décrit dans la section 10.2.3 pour la maladie de Huntington. Les atlas moyens calculés dans le chapitre 10 ont été obtenus en moyennant les cartes individuelles à l'échelle d'un groupe de sujets et sans utiliser de normalisation entre sujets étant donné que tous les critères de normalisation qui ont été évalués sont pathologiques. Nous testerons dans ce chapitre, dans un premier temps,

une comparaison entre groupes sans critère de normalisation à l'instar du travail qui a été effectué pour la maladie de Huntington. La normalisation par des critères globaux et locaux sera investiguée dans un travail futur.

#### 11.4.1 Fibres reliant les noyaux au cortex

Nous avons investigué dans ce qui suit la normalisation par le nombre de fibres reliant chaque noyau au cortex et la relation entre ce nombre de fibres et le volume du noyau en question. La figure 11.3 représente le nombre de fibres qui relient chaque noyau au cortex pour les quatre groupes de sujets. La relation entre le nombre de fibres et le volume des noyaux semble être linéaire. Pour tester la dépendance linéaire entre ces deux grandeurs, nous avons calculé leur corrélation et effectué un test de Pearson pour évaluer la significativité de cette corrélation. Les valeurs de la corrélation et de la significativité de la non corrélation sont représentées dans le tableau 11.4. Les valeurs de p qui sont inférieures au seuil de significativité ont été représentées en gras. Chez les témoins, le nombre de fibres reliant chaque noyau

	témoins	SGT1	SGT2	SGT3
LCd	<b>0.77 0.000003</b>	<b>0.61 0.036682</b>	0.31 0.273348	<b>0.77 0.005102</b>
LPu	<b>0.67 0.000148</b>	<b>0.71 0.009832</b>	0.49 0.074818	<b>0.75 0.008015</b>
LGP	<b>0.61 0.000733</b>	0.48 0.111312	0.28 0.326124	<b>0.81 0.002524</b>
LTH	<b>0.68 0.000080</b>	<b>0.59 0.041656</b>	<b>0.84 0.000150</b>	<b>0.64 0.032710</b>
RCd	<b>0.76 0.000004</b>	0.38 0.227538	<b>0.64 0.013606</b>	0.50 0.113884
RPu	<b>0.54 0.003466</b>	0.47 0.122031	0.21 0.471585	0.34 0.229953
RGP	<b>0.77 0.000002</b>	-0.05 0.866541	<b>0.56 0.036845</b>	<b>0.81 0.002648</b>
RTH	<b>0.80 0.000001</b>	0.52 0.080147	<b>0.72 0.003374</b>	<b>0.68 0.021153</b>

TAB. 11.4: *Corrélation entre les volumes des noyaux et le nombre de fibres les traversant : (coefficient de corrélation | valeur de significativité de la non-corrélation) selon Pearson. Les valeurs représentant une corrélation significative sont représentés en gras.*

au cortex est très corrélé avec le volume du noyau. Chez les patients, cette corrélation diminue. La diminution est soit due à un processus pathologique, soit à la petite taille des groupes de patients par rapport aux groupes des témoins. Nous envisageons dans le futur d'utiliser plus de patients et de réévaluer la corrélation entre le volume des structures et le nombre de fibres globales. Cette grandeur pourrait être utilisée comme un critère de normalisation dans le futur.

#### 11.4.2 Atlas de connectivité entre les noyaux et le cortex

Un atlas de connectivité (non normalisé) a été calculé pour chaque groupe en utilisant l'équation 10.1 décrite dans le chapitre 10. Les atlas obtenus pour le noyau

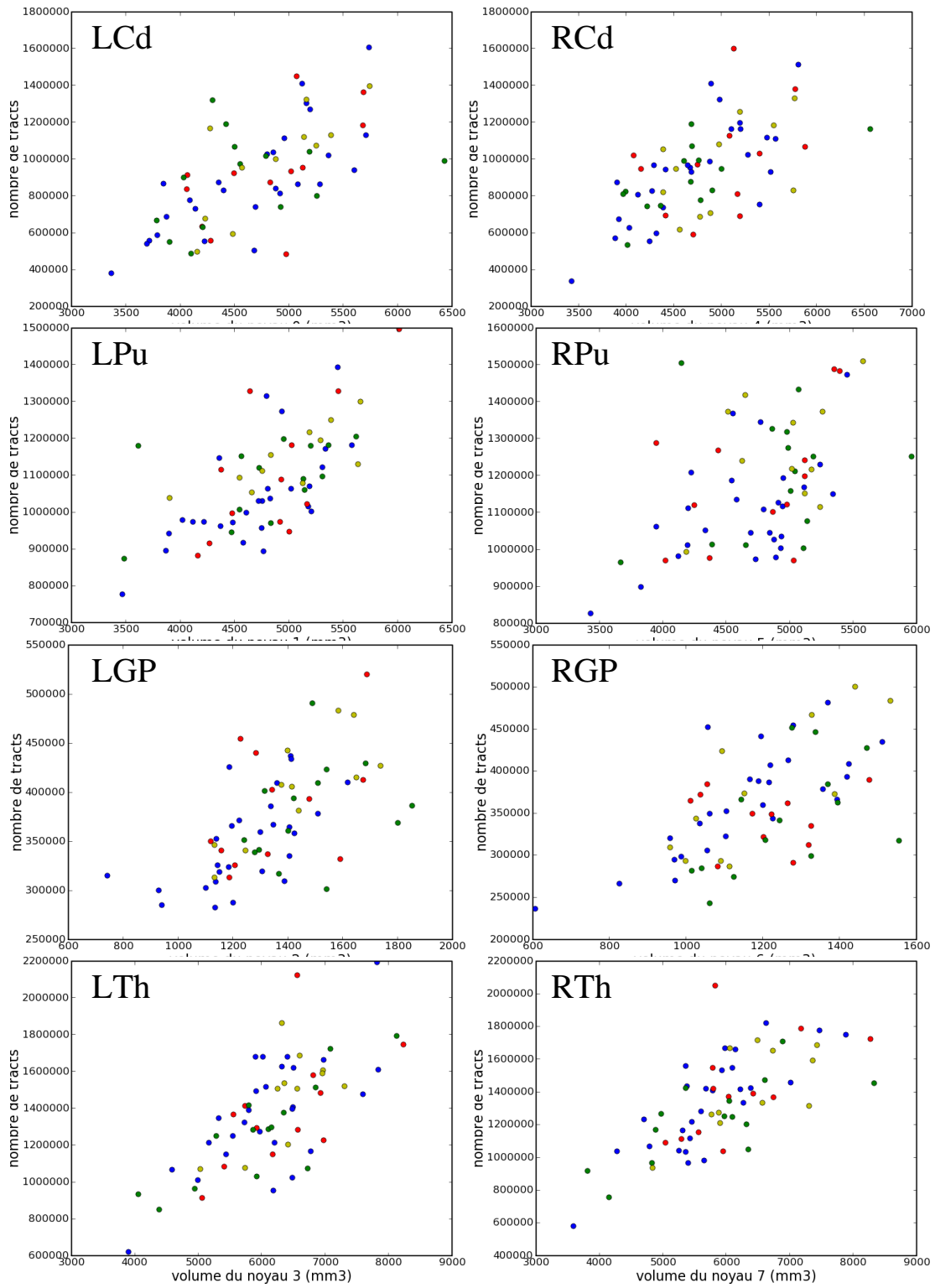


FIG. 11.3: Nombre de fibres reliant chaque noyau au cortex en fonction du volume du noyau en question pour les témoins (en bleu), SGT1 (en rouge), SGT2 (en vert), SGT3 (en jaune).

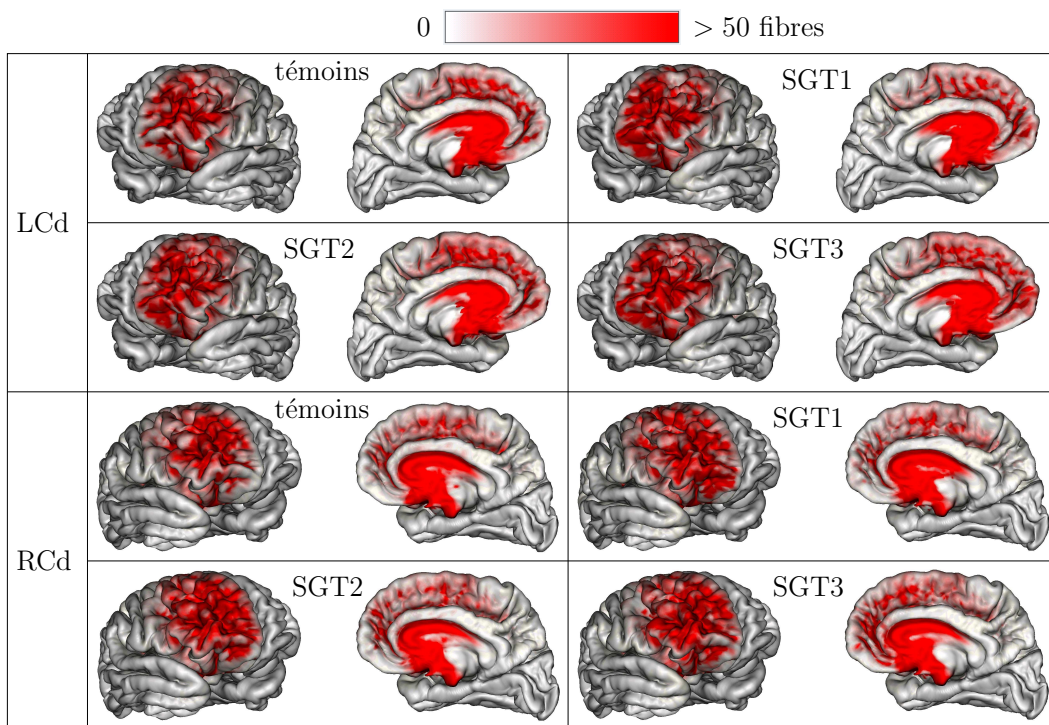


FIG. 11.4: Atlas de connectivité surfaciques entre les noyaux caudés et le cortex.

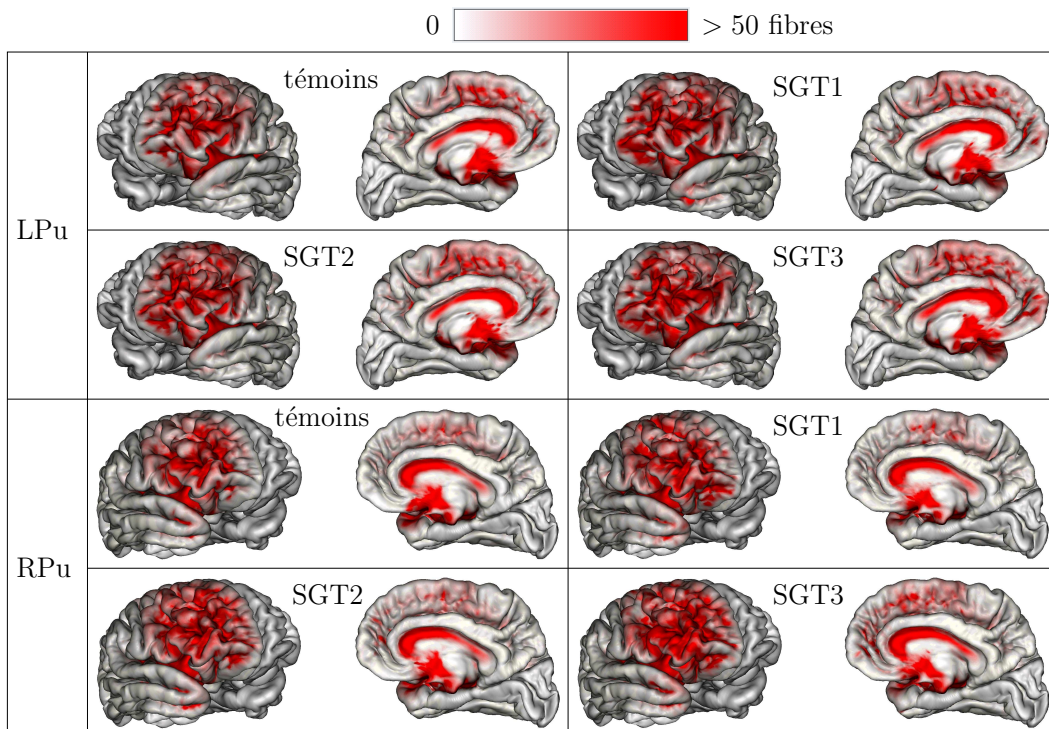


FIG. 11.5: Atlas de connectivité surfaciques entre les putamen et le cortex.



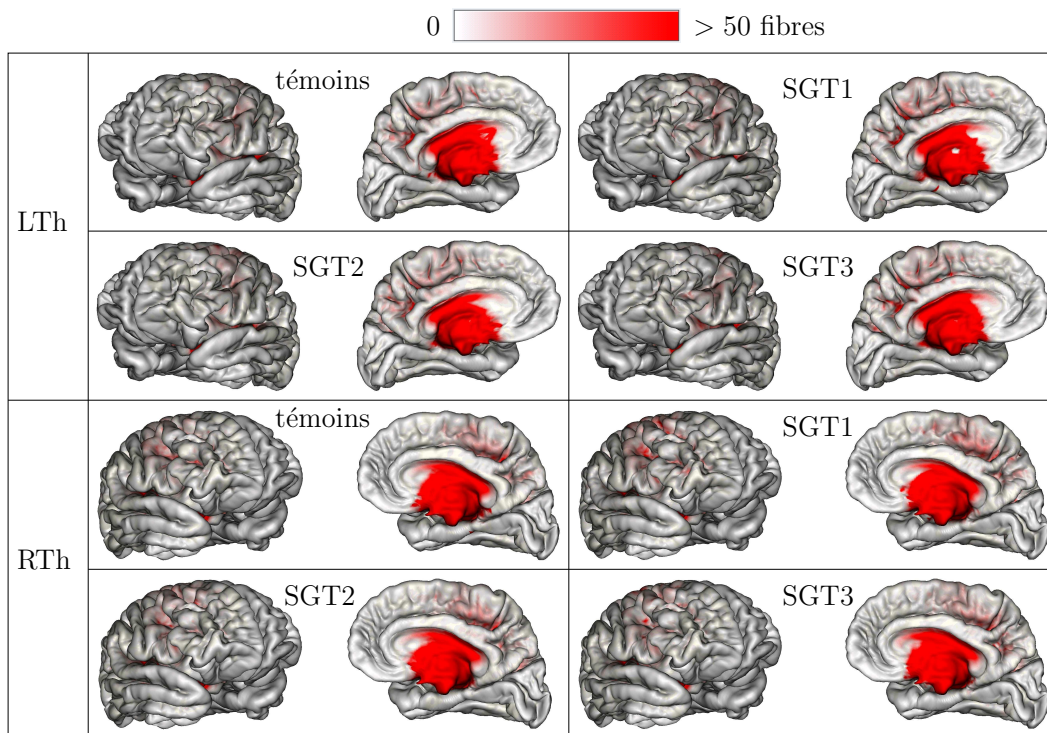


FIG. 11.6: Atlas de connectivité surfaciques entre les thalami et le cortex.

caudé, le putamen et le thalamus sont illustrés respectivement dans les figures 11.4, 11.5 et 11.6. Contrairement au cas de la maladie de Huntington pour laquelle nous avons observé une déconnexion significative entre le striatum et le cortex, nous n'observons pas de différences aussi remarquables sur les cartes de connectivité moyenne, dans le cas du syndrome Gilles de la Tourette. Quelques modifications de connectivité sont néanmoins observées. Pour le noyau caudé, nous observons une légère augmentation de sa connectivité avec le cortex frontal pour les trois groupes de patients et une augmentation de sa connectivité avec les régions limbiques pour le SGT3. Cette augmentation est probablement liée aux troubles psychiatriques qui caractérisent spécifiquement ce groupe de patients. Pour le putamen, nous observons une augmentation de sa connectivité aux régions prémotrices et motrices pour les trois groupes et aux régions limbiques pour le troisième groupe. Cette augmentation de connectivité aux régions motrices pourrait être expliquée par la présence de tics moteurs chez les patients. Enfin, les connexions corticales du thalamus étant plus diverses, elles s'étalent sur tout le cortex et présentent donc moins d'intensité localement étant donné que les fibres sont presque équiprobablement réparties. Nous observons néanmoins des connexions légèrement plus fortes dans les régions motrices et prémotrices chez les patients que chez les témoins. Cette interprétation des résultats étant qualitative, nous nous proposons dans ce qui suit de nous intéresser aux valeurs de connectivité à l'échelle des gyri, comme pour le cas de la maladie de Huntington, d'effectuer des

comparaisons statistiques ainsi que des mesures de pourcentages de différence entre les témoins et chaque groupe de patients.

### 11.4.3 Pourcentage de différence entre témoins et patients

Des cartes de connectivité surfacique ont été calculées entre chaque noyau et les gyri comme décrit dans la section 9.3. Comme pour le cas de la maladie de Huntington, nous avons comparé pour chaque noyau  $n$  et chaque gyrus  $r$ , les valeurs de connectivité  $C_s(n, r)$  entre les sujets  $s$  appartenant aux différents groupes, en utilisant le test de Mann-Whitney avec un seuil de significativité égal à 0.05. Ces comparaisons ont été effectuées uniquement pour les gyri qui sont fortement connectés au noyau en question. Les gyri pour lesquels une différence significative a été détectée ont fait l'objet d'un calcul de pourcentage de différence afin d'évaluer et quantifier une augmentation ou diminution putative de connectivité entre le noyau en question et ces régions corticales. Le pourcentage de différence est calculé comme pour le cas de la maladie de Huntington, comme suit :

$$PD(n, r) = \frac{C_T(n, r) - C_{SGT}(n, r)}{C_T(n, r)} \quad (11.1)$$

où  $C_T(n, r)$  désigne la connectivité moyenne calculée pour le groupe des témoins.

Les valeurs des pourcentages de différence obtenues pour le noyau caudé, le putamen et le thalamus sont illustrées, respectivement, dans les figures 11.7, 11.8 et 11.9. La couleur rouge et la couleur bleu soulignent respectivement une augmentation et une diminution de connectivité chez les patients. Pour le groupe SGT1, une augmentation de la connectivité au niveau du cortex orbito-frontal latéral et fronto-polaire a été observée pour le noyau caudé. Des modifications plus importantes dans la connectivité du putamen ont été mises en évidence : on observe une augmentation de la connectivité au niveau du cortex temporal moyen et inférieur et une diminution de la connectivité dans le cortex pariétal inférieur gauche et le gyrus pars opercularis.

Pour le groupe SGT2, une augmentation de la connectivité a été observée au niveau du cortex fronto-polaire pour le noyau caudé droit et au niveau du cortex cingulaire antérieur, du gyrus para-central gauche et du gyrus pars-triangularis, pour le putamen. Une diminution de la connectivité a été mise en évidence au niveau du gyrus postérieur cingulaire gauche pour le noyau caudé et le putamen et au niveau du gyrus isthmus cingulaire gauche pour le putamen.

Pour le groupe SGT3, une augmentation de la connectivité au niveau du cortex fronto-polaire droit, du gyrus pars-triangularis droit et du gyrus cingulaire antérieur gauche est observée pour le noyau caudé. Pour le putamen, l'augmentation de connectivité observée touche plus de régions : elle concerne le cortex sensorimoteur et prémoteur, le cortex cingulaire antérieur et le cortex pariétal supérieur et inférieur.

Ces résultats montrent dans leur globalité une asymétrie entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche dans la modification de la connectivité corticale ce qui



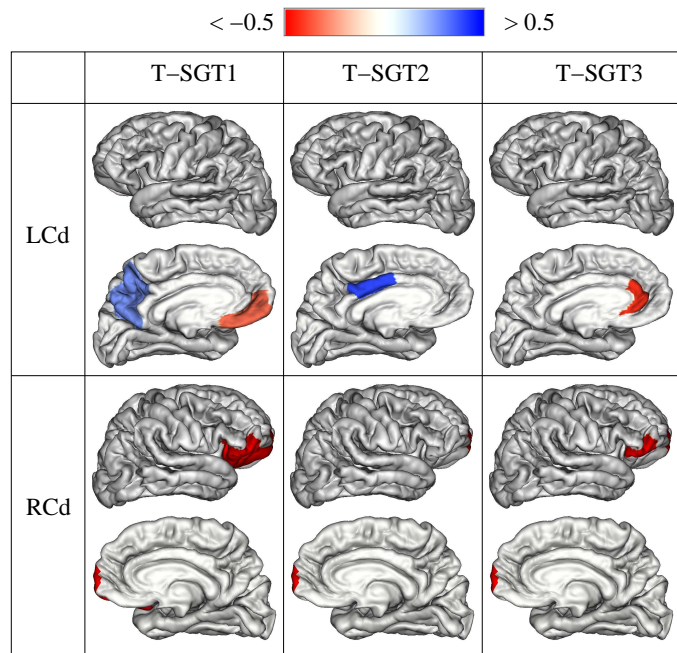


FIG. 11.7: Pourcentage de différence dans la connectivité moyenne entre le noyau caudé et les gyri. La couleur rouge et la couleur bleu soulignent respectivement une augmentation et une diminution de connectivité chez les patients.

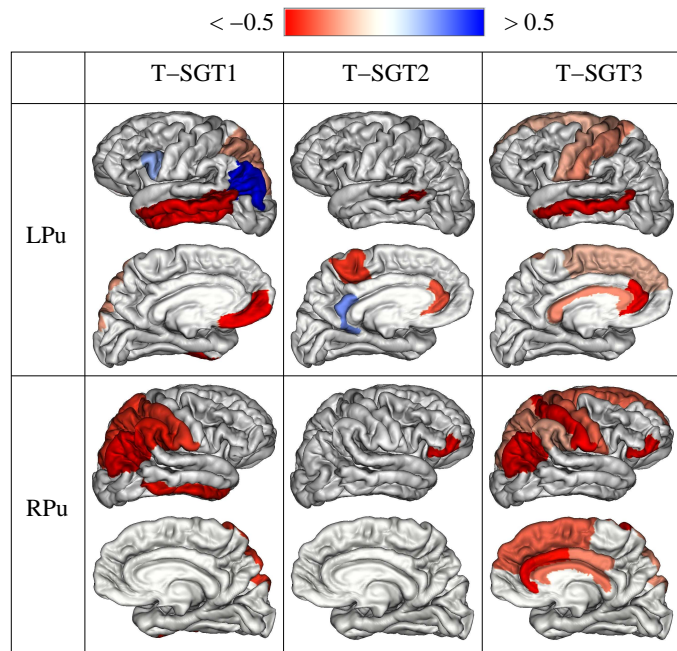


FIG. 11.8: Pourcentage de différence dans la connectivité moyenne entre le putamen et les gyri. La couleur rouge et la couleur bleu soulignent respectivement une augmentation et une diminution de connectivité chez les patients.

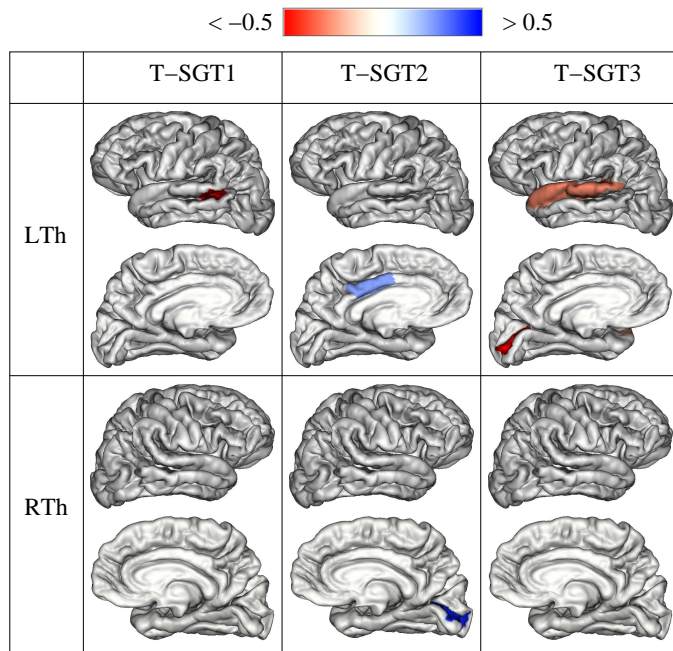


FIG. 11.9: Pourcentage de différence dans la connectivité moyenne entre le thalamus et les gyri. La couleur rouge et la couleur bleu soulignent respectivement une augmentation et une diminution de connectivité chez les patients.

concorde avec les résultats mis en évidence par [Plessen et al., 2007]. Nous observons, par ailleurs, un processus d'augmentation et de diminution de la connectivité qui pourrait être expliqué par un mécanisme de plasticité cérébrale mis en place suite à la présence des troubles du mouvement ou du comportement. Ces modifications de la connectivité entre les noyaux gris et le cortex correspondent à la fois à des changements structurels (cause sous-jacente de l'expression des symptômes) et une adaptation aux troubles du mouvement et du comportement. La corrélation entre les résultats obtenus et l'expression de la maladie sera étudiée dans le futur afin de relier chaque modification de la connectivité soit à l'expression des tics soit au processus de compensation et de contrôle de ces tics. Par exemple, l'augmentation de la connectivité au niveau du cortex temporal pour le groupe SGT1 et le groupe SGT3 pourrait être reliée au processus de compensation comme le suggèrent les résultats de corrélation avec la sévérité des tics dans l'étude structurelle de [Worbe et al., 2010a].

## 11.5 CONNECTIVITÉ ENTRE NOYAUX

Nous proposons dans cette section d'étudier les fibres passant par deux noyaux et de détecter des modifications putatives de la connectivité entre noyaux chez les différents groupes de patients. Nous utiliserons dans un premier temps, comme critère de comparaison, le nombre de fibres entre deux noyaux. Dans un deuxième temps, nous calculerons pour chaque noyau la proportion de ses sous-territoires qui

sont connectés aux autres noyaux et nous comparerons ces proportions entre les témoins et chaque groupe de patients. Nous nous sommes particulièrement intéressés dans ce qui suit aux connexions entre le noyau caudé et le pallidum, le noyau caudé et le thalamus, le putamen et le pallidum, le putamen et le thalamus et le pallidum et le thalamus.

### 11.5.1 Nombre de fibres reliant deux noyaux

Les fibres entre noyaux ont été isolées en utilisant la procédure décrite dans la sous-section 9.2.2 et en se servant de l'interface corticale et de tous les noyaux afin de garder uniquement les connexions directes entre noyaux. Les valeurs moyennes du nombre de fibres entre différents noyaux, obtenues pour les quatre groupes sont illustrées dans le tableau 11.5. Ces valeurs moyennes diffèrent entre groupes. Afin

	témoins	SGT1	SGT2	SGT3
LCd-LGP	101007 $\pm$ 41244	108495 $\pm$ 29426	113251 $\pm$ 28893	107853 $\pm$ 21246
LCd-LTh	441063 $\pm$ 99362	416282 $\pm$ 128116	387612 $\pm$ 110575	452343 $\pm$ 110221
LPu-LGP	503084 $\pm$ 133108	590598 $\pm$ 120032	583635 $\pm$ 81114	616975 $\pm$ 131769
LPu-LTh	80997 $\pm$ 44322	96303 $\pm$ 39862	77116 $\pm$ 27330	94794 $\pm$ 30646
LGP-LTh	82164 $\pm$ 30387	98547 $\pm$ 51792	92766 $\pm$ 27354	97383 $\pm$ 36537
RCd-RGP	115280 $\pm$ 42497	122349 $\pm$ 45360	111203 $\pm$ 33699	118281 $\pm$ 34242
RCd-RTh	543091 $\pm$ 142781	537306 $\pm$ 96779	504164 $\pm$ 125007	584034 $\pm$ 154461
RPu-RGP	538069 $\pm$ 157929	590099 $\pm$ 113262	597703 $\pm$ 162401	591929 $\pm$ 158032
RPu-RTh	52230 $\pm$ 35786	77916 $\pm$ 55160	62856 $\pm$ 28136	72271 $\pm$ 33703
RGP-RTh	71277 $\pm$ 34347	83619 $\pm$ 36555	70562 $\pm$ 19161	69594 $\pm$ 32228

TAB. 11.5: Moyennes et écarts-types des nombres de fibres reliant deux noyaux pour les quatre groupes.

d'isoler les différences significatives entre les valeurs de connectivité entre noyaux obtenus pour différents groupes, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney avec un seuil de significativité égal à 0.05. Les valeurs de p obtenues sont représentées dans le tableau 11.8. Les valeurs de p qui sont inférieures au seuil de significativité ont été représentées en gras. Pour les groupes SGT1 et SGT2, une augmentation significative de la connectivité a été mise en évidence entre le putamen gauche et le pallidum gauche et entre le putamen droit et le thalamus droit. Pour le groupe SGT3, des augmentations significatives de la connectivité entre le putamen gauche et le pallidum gauche, entre le putamen gauche et le thalamus gauche et entre le putamen droit et le thalamus droit ont été observées. La corrélation entre ces modifications et des coefficients quantifiant le degré de l'expression de la maladie sera investiguée dans le futur.

	témoins-SGT1	témoins-SGT2	témoins-SGT3
LCd-LGP	0.172	0.068	0.147
LCd-LTh	0.172	0.084	0.429
LPu-LGP	<b>0.008</b>	<b>0.002</b>	<b>0.008</b>
LPu-LTh	0.095	0.402	<b>0.039</b>
LGP-LTh	0.261	0.141	0.140
RCd-RGP	0.335	0.360	0.275
RCd-RTh	0.427	0.174	0.215
RPu-RGP	0.072	0.084	0.147
RPu-RTh	<b>0.041</b>	<b>0.049</b>	<b>0.013</b>
RGP-RTh	0.251	0.360	0.417

TAB. 11.6: Valeurs de  $p$  obtenues lors de la comparaison statistique des nombres de fibres reliant deux noyaux entre les témoins et chaque groupe de patients. Les valeurs qui sont en dessous du seuil de significativité sont représentées en gras.

### 11.5.2 Proportion des territoires reliant deux noyaux

Nous avons isolé pour chaque sujet les fibres qui passent par chaque noyau en utilisant la procédure décrite dans la sous-section 9.2.1 et les fibres reliant différents noyaux, comme décrit dans la sous-section 9.2.2. Nous avons par la suite calculé les cartes de densité des connexions passant par chaque noyau et les cartes de densité des connexions entre noyaux comme décrit dans les sous-section 9.4.1 et 9.4.2 respectivement. Nous avons déduit à partir de ces cartes les proportions des sous-territoires des noyaux connectés aux autres noyaux en suivant la méthode décrite dans la sous-section 9.5.2. Les valeurs moyennes des proportions des territoires obtenus pour chaque connexion entre deux noyaux sont représentées dans le tableau 11.7. Pour chaque paire de noyaux et chaque population, la première ligne représente la proportion du territoire appartenant au premier noyau et connecté au deuxième noyau et la deuxième ligne représente la proportion du territoire appartenant au deuxième noyau et connecté au premier noyau. La pertinence de chaque valeur de connectivité dans ce cas est en relation avec le motif des connexions (afférentes et efférentes) de chaque structure étudiée. Elle dépend donc à la fois des connexions qui ont été prises en compte dans cette étude et des connexions qui n'ont pas été investiguées. Par exemple, les projections anormales du cervelet au thalamus (et qui n'ont pas été investiguée dans ce travail) peuvent changer le poids des projections du pallidum vers le thalamus. Ces différentes proportions ont été comparées entre le groupe des témoins et chaque groupe de patients en utilisant le test de Mann-Whitney avec un seuil de significativité égal à 0.05. Les valeurs de  $p$  obtenues sont représentées dans le tableau 11.8. Pour le groupe SGT1, nous observons une différence significative de la connectivité entre le noyau caudé gauche et le thalamus gauche lorsqu'on

	témoins	SGT1	SGT2	SGT3
LCd-LGP	$0.040 \pm 0.014$	$0.041 \pm 0.016$	$0.045 \pm 0.013$	$0.041 \pm 0.011$
	$0.109 \pm 0.049$	$0.106 \pm 0.032$	$0.104 \pm 0.026$	$0.102 \pm 0.022$
LCd-LTh	$0.200 \pm 0.047$	$0.172 \pm 0.038$	$0.170 \pm 0.047$	$0.178 \pm 0.041$
	$0.216 \pm 0.041$	$0.200 \pm 0.043$	$0.192 \pm 0.043$	$0.202 \pm 0.035$
LPu-LGP	$0.164 \pm 0.039$	$0.186 \pm 0.051$	$0.192 \pm 0.039$	$0.177 \pm 0.034$
	$0.487 \pm 0.108$	$0.514 \pm 0.097$	$0.542 \pm 0.097$	$0.513 \pm 0.085$
LPu-LTh	$0.029 \pm 0.007$	$0.031 \pm 0.008$	$0.024 \pm 0.005$	$0.030 \pm 0.007$
	$0.031 \pm 0.014$	$0.039 \pm 0.017$	$0.035 \pm 0.015$	$0.036 \pm 0.011$
LGP-LTh	$0.073 \pm 0.023$	$0.076 \pm 0.026$	$0.070 \pm 0.022$	$0.077 \pm 0.029$
	$0.029 \pm 0.011$	$0.036 \pm 0.018$	$0.038 \pm 0.013$	$0.033 \pm 0.011$
RCd-RGP	$0.044 \pm 0.016$	$0.044 \pm 0.017$	$0.041 \pm 0.013$	$0.039 \pm 0.013$
	$0.116 \pm 0.045$	$0.121 \pm 0.057$	$0.110 \pm 0.033$	$0.114 \pm 0.030$
RCd-RTh	$0.226 \pm 0.036$	$0.206 \pm 0.040$	$0.217 \pm 0.044$	$0.229 \pm 0.054$
	$0.237 \pm 0.035$	$0.230 \pm 0.043$	$0.230 \pm 0.038$	$0.244 \pm 0.047$
RPu-RGP	$0.165 \pm 0.045$	$0.178 \pm 0.033$	$0.185 \pm 0.055$	$0.162 \pm 0.034$
	$0.478 \pm 0.111$	$0.550 \pm 0.113$	$0.553 \pm 0.135$	$0.533 \pm 0.142$
RPu-RTh	$0.017 \pm 0.007$	$0.023 \pm 0.011$	$0.019 \pm 0.005$	$0.020 \pm 0.006$
	$0.020 \pm 0.011$	$0.029 \pm 0.019$	$0.027 \pm 0.014$	$0.027 \pm 0.013$
RGP-RTh	$0.062 \pm 0.017$	$0.071 \pm 0.021$	$0.063 \pm 0.017$	$0.059 \pm 0.015$
	$0.025 \pm 0.010$	$0.030 \pm 0.012$	$0.027 \pm 0.008$	$0.024 \pm 0.009$

TAB. 11.7: *Moyennes et écarts-types des proportions de fibres reliant deux noyaux pour les quatre groupes. Pour une paire de noyaux  $n_1$ - $n_2$  et une population donnée, la première ligne représente la valeur  $R_s(n_1, t_2)$  (proportion du sous-territoire  $t_2$  appartenant à  $n_1$  et connecté à  $n_2$ ) comme décrite dans l'équation 9.6 et la deuxième ligne représente la valeur de  $R_s(n_2, t_1)$  (proportion du sous-territoire  $t_1$  appartenant à  $n_2$  et connecté à  $n_1$ ).*

calcule la proportion du sous-territoire au niveau du noyau caudé et entre le putamen droit et le pallidum droit lorsqu'on calcule la proportion du sous-territoire au niveau du pallidum droit. Ces modifications pourraient être liées à des modifications de la connectivité du noyau caudé avec d'autres structures comme le cortex ou le pallidum et à des modifications de la connectivité du pallidum avec d'autres structures. Pour le groupe SGT2, nous observons une modification de la proportion de la connectivité entre le noyau caudé gauche et le thalamus gauche au niveau du noyau caudé, de la proportion de la connectivité entre le putamen gauche et le pallidum gauche (à la fois au niveau du putamen et du pallidum), de la proportion de la connectivité entre le pallidum gauche et le thalamus gauche au niveau du thalamus et de la proportion de la connectivité entre le putamen droit et le pallidum droit calculée au niveau du pallidum. La connectivité entre le putamen et le pallidum a un intérêt particulier puisqu'une altération de cette connectivité a été mise en évidence dans différentes

	témoins-SGT1	témoins-SGT2	témoins-SGT3
LCd-LGP	0.39	0.11	0.35
	0.46	0.44	0.48
LCd-LTh	<b>0.02</b>	<b>0.03</b>	0.09
	0.16	0.06	0.17
LPu-LGP	0.06	<b>0.01</b>	0.10
	0.28	<b>0.04</b>	0.20
LPu-LTh	0.28	<b>0.03</b>	0.40
	0.06	0.30	0.06
LGP-LTh	0.48	0.27	0.45
	0.24	<b>0.02</b>	0.29
RCd-RGP	0.47	0.34	0.18
	0.47	0.31	0.39
RCd-RTh	0.08	0.28	0.42
	0.29	0.18	0.42
RPu-RGP	0.13	0.14	0.42
	<b>0.04</b>	<b>0.03</b>	0.14
RPu-RTh	0.06	0.12	<b>0.04</b>
	0.06	0.06	<b>0.02</b>
RGP-RTh	0.26	0.47	0.25
	0.17	0.10	0.33

TAB. 11.8: Valeurs de  $p$  obtenues lors de la comparaison statistique des proportions des territoires reliant deux noyaux entre les témoins et chaque groupe de patients. Les valeurs qui sont inférieures au seuil de significativité ont été représentées en gras.

méthodes de normalisation des données. Cette altération peut de façon indirecte représenter une augmentation de la proportion des neurones du putamen qui se projettent vers le pallidum comme le suggère le tableau 11.7. Pour le groupe SGT3, une modification au niveau de la connectivité entre le putamen droit et le thalamus droit a été détectée à la fois au niveau du putamen et au niveau du thalamus ce qui, encore une fois, est en faveur d’une altération de connectivité entre ces structures et peut indiquer une augmentation de la proportion des neurones du thalamus qui se projettent vers le putamen. La corrélation entre les modifications détectées et des scores cliniques représentant la sévérité des tics sera étudiée dans le futur.

## 11.6 TRAVAIL FUTUR

Les résultats que nous avons obtenus, bien qu’étant préliminaires, sont assez prometteurs parce qu’ils ont permis d’isoler des anomalies de la connectivité à la fois entre les noyaux gris centraux et le cortex et entre différents noyaux. Plusieurs



pistes d'exploitation et de développement des données seront apportées dans le futur. Tout d'abord, plus de patients seront traités ce qui contribuera à améliorer la robustesse des statistiques. Des mesures de corrélation entre les modifications obtenues et les scores cliniques permettront de mieux ségréger des processus liés à la pathologie et aux processus compensatoires dans le cadre de cette pathologie.

### **11.6.1 Investigation de critères de normalisation**

Plusieurs critères de normalisation locaux et globaux seront investigués :

- volume du masque de tractographie,
- nombre de fibres globales obtenues sur le cerveau en entier,
- volume des noyaux gris,
- nombre de fibres reliant les noyaux au cortex (pour la normalisation des cartes de connectivité corticale),
- nombre de fibres globales passant par un noyau.

### **11.6.2 Corrélation avec des scores cliniques**

Les modifications au niveau de la connectivité seront corrélées avec des scores cliniques comme le score de la complexité des tics moteurs et vocaux (YGTSS) et le score Yale-Brown des troubles obsessionnels compulsifs (Y-BOCS).

## **11.7 CONCLUSION** \_\_\_\_\_

Nous avons utilisé dans cette étude les outils d'inférence de la connectivité des noyaux gris développés dans le cadre de cette thèse et décrits dans le chapitre 9 pour étudier les modifications putatives de la connectivité de ces noyaux dans le syndrome Gilles de la Tourette. Ces outils ont permis de mettre en évidence des modifications structurelles impliquant les volumes des noyaux gris centraux, leur connectivité corticale et leur connectivité sous-corticale. Les résultats obtenus, bien qu'encore préliminaires, concordent avec la physiopathologie de cette maladie neuro-développementale qui présente des mécanismes complexes liés à la fois à l'expression de la maladie et à des mécanismes de compensation. Dans le futur, nous étudierons la corrélation entre les modifications de connectivité obtenues et des coefficients cliniques mesurant les expressions de la maladie. Ces mesures de corrélation permettront de distinguer les modifications liées à l'expression des tics des modifications liées au processus de compensation.

## **REMERCIEMENTS** \_\_\_\_\_

Je tiens à remercier Mademoiselle Sophie Lecomte, que j'ai eu l'opportunité d'encadrer pendant son stage de Master, pour le traitement des données ainsi que pour son aide concernant les illustrations de ce chapitre. Je tiens également à remercier le

Docteur Yulia Worbe pour l'expertise clinique qu'elle m'a apportée tout au long de la rédaction de l'état de l'art et l'analyse des résultats.

## **Cinquième partie**

# **Conclusion**



# CONCLUSION

Dans ce travail de thèse, nous avons proposé de nouvelles méthodes de segmentation des noyaux gris centraux et d'inférence de leur connectivité anatomique. Nous avons également démontré l'utilité de telles méthodes pour l'étude de modifications structurelles des noyaux gris centraux dans les pathologies cérébrales et en particulier dans la maladie de Huntington et dans le syndrome Gilles de la Tourette. Les contributions de cette thèse couvrent donc deux grands axes de recherche autour de l'étude structurelle des noyaux gris centraux à l'aide l'imagerie par résonance magnétique, et qui ont été présentés dans la partie *Segmentation automatique de structures sous-corticales* et la partie *Connectivité anatomique des noyaux gris centraux*. Avant de présenter les différentes méthodes développées dans le cadre de cette thèse, nous avons dû dans un premier temps introduire des notions sur l'anatomie cérébrale et sur l'imagerie par résonance magnétique cérébrale, dans la partie *Contexte général*. Pour chaque axe de recherche, nous avons présenté dans un chapitre *Etat de l'art*, une synthèse bibliographique des travaux précédents et des principaux outils que nous avons utilisés, afin d'aider à mieux situer les méthodes que nous avons proposées. L'objectif principal de ce travail de thèse est l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux à partir de l'IRM de diffusion. Bien que la segmentation des structures sous-corticales ne constituait à la base qu'une première étape pour l'étude de cette connectivité, nous avons apporté plusieurs contributions dans ce domaine. Nous résumerons dans ce qui suit les diverses contributions que nous avons apportées à chacun de ces deux axes de recherches ainsi que les perspectives de travail futur.

### SEGMENTATION AUTOMATIQUE DE STRUCTURES SOUS-CORTICALES

La segmentation automatique des structures cérébrales profondes est la première problématique à laquelle nous nous sommes intéressés dans ce travail de thèse. Bien que ne figurant pas parmi les premiers à aborder ce sujet, nous avons proposé et mis en place de nouvelles approches, étudié leurs limites et suggéré des solutions futures.

## Contributions

Avant de nous intéresser à la segmentation automatique des noyaux gris centraux, nous nous sommes intéressés à la segmentation automatique des ventricules cérébraux. Nous avons pour cela proposé une nouvelle méthode de segmentation de ces structures à partir d'*a priori* sur l'intensité de leur niveau de gris et d'un atlas probabiliste. Cette méthode a permis d'obtenir des résultats de segmentation comparables aux approches proposées dans la littérature tout en se distinguant par sa rapidité de temps de calcul. Elle a été validée pour la segmentation des ventricules chez des sujets sains et chez des patients atteints de démence vasculaire CADASIL. Nous avons par ailleurs proposé, en marge de cette méthode et dans le cadre du stage de Master de Islem Rekik, une détection automatique du plan inter-hémisphérique et des commissures antérieure et postérieure, utile pour l'automatisation du calcul de l'atlas probabiliste utilisé pour la segmentation.

Nous avons dans un second temps proposé une méthode de segmentation des noyaux gris centraux inspirée du modèle déformable de régions homotopiques en compétition proposé par Fabrice Poupon en 1999. Bien que l'approche que nous avons utilisée n'est pas nouvelle, nous avons apporté des modifications considérables en remplaçant l'utilisation des invariants de moment de forme par un atlas probabiliste, et en l'adaptant à un cadre multi-contrastes et à des cas pathologiques présentant une modification de la morphologie des noyaux gris. Cette méthode a été validée sur des sujets sains et des patients souffrant de la maladie de Huntington. Les résultats obtenus sont comparables à ceux obtenus dans la littérature mais en un temps bien inférieur. Par ailleurs, nous avons exploité le cadre du modèle déformable utilisé pour tester la segmentation des noyaux gris centraux à partir de contraste  $T_1$  et FA simultanément et nous avons démontré l'utilité de l'ajout du contraste FA pour contraindre l'évolution des structures avoisinant la substance blanche comme c'est le cas pour le thalamus et le pallidum.

## Perspectives

Les méthodes de segmentation des ventricules et des noyaux gris centraux que nous avons développées dans le cadre de cette thèse ont été utilisées dans le cadre de plusieurs collaborations. La méthode de segmentation des ventricules a été appliquée à l'étude de la volumétrie dans le cas de la démence vasculaire CADASIL dans le cadre d'une collaboration avec le Docteur Eric Jouvent du CHU Lariboisière, et pourrait être appliquée dans d'autres études volumétriques. Elle a aussi été utilisée, avec la méthode de segmentation des noyaux gris centraux, pour améliorer la définition du masque de tractographie reposant sur une analyse robuste du masque du cerveau et de la substance blanche dans le cadre d'une collaboration avec Pamela Guevara. La méthode de segmentation des noyaux gris centraux a été



utilisée pour segmenter ces structures chez des témoins et des patients souffrant de la maladie de Huntington, du syndrome Gilles de la Tourette et de la maladie de Parkinson, en collaboration avec des équipes du CHU Pitié Salpêtrière et du CHU de Lille (Docteur Christine Delmaire, Docteur Yulia Worbe, Professeur Stéphane Lehéricy et Mike Sharman). Ces deux méthodes sont actuellement disponibles dans une nouvelle boîte à outils Nucleist prochainement disponible dans la suite logicielle BrainVISA.

Bien que ces méthodes soient actuellement utilisées dans plusieurs études cliniques, nous sommes conscients que chacune de ces méthodes présente des limites que nous avons détaillées dans une section *Limites et amélioration futures* en proposant des solutions qui pourraient remédier à ces défauts. Tout d'abord, nous envisageons d'augmenter la taille de la base d'apprentissage ce qui permettra de couvrir plus de variabilité inter-individuelle au niveau de l'atlas et d'améliorer la qualité des segmentations.

Pour améliorer la segmentation des cornes des ventricules latéraux, nous envisageons de considérer les deux plus grandes composantes connexes lors de la sélection des ventricules à partir de l'atlas, dans les cas où l'effet du volume partiel déconnecte les cornes du reste des ventricules. Nous envisageons aussi d'inclure les cavités du LCS comme structure dans l'atlas afin de mieux délimiter les bord du troisième ventricule.

Concernant la méthode de segmentation des noyaux gris centraux, nous sommes conscient que la principale limite réside dans le type de recalage utilisé. Nous envisageons dans le futur de nous orienter vers un recalage des sujets sur le template du MNI, ou vers la construction d'un atlas dans le repère du sujet de la base d'apprentissage dont la "distance" au sujet test serait la plus faible. Par ailleurs, nous avons démontré que dans le cas de certaines pathologies provoquant un changement au niveau de la morphologie des noyaux gris centraux, l'utilisation d'un apprentissage approprié améliore considérablement la qualité de la segmentation. L'étape suivante consisterait à mettre au point une méthode automatique qui, pour un sujet donné, soit capable d'identifier automatiquement la base d'apprentissage la plus appropriée pour la segmentation de ce sujet.

## **CONNECTIVITÉ ANATOMIQUE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX**

Nous avons utilisé la méthode de segmentation automatique des noyaux gris, que nous avons développée au début de ce travail de thèse pour étudier la connectivité des noyaux gris centraux, objectif principal de ce travail. La connectivité anatomique des noyaux gris centraux a été peu étudiée à partir de l'IRM de diffusion et des méthodes de tractographie. Nous avons proposé et mis en place de nouvelles méthodes qui permettent d'inférer la connectivité corticale et sous corticale des noyaux gris, et d'étudier les modifications de la connectivité dues à une pathologie affectant ces

structures.

## Contributions

Notre contribution dans l'étude de la connectivité anatomique des noyaux gris centraux réside à la fois dans les multiples outils que nous avons développés pour inférer cette connectivité, et aussi dans la façon de les utiliser pour détecter et quantifier des modifications putatives de la connectivité dans le cas de troubles moteurs tels que la maladie de Huntington et le syndrome Gilles de la Tourette.

Dans un premier temps, nous avons développé des outils de sélection de fibres entre structures cérébrales, et qui tiennent compte d'*a priori* anatomiques sur les boucles cortico-sous-cortico-corticales. Ces outils forment en soit une contribution importante dans le domaine de la connectivité cérébrale puisqu'ils sont les premiers à fournir des connexions proches de l'anatomie réelle, et à écarter toute configuration aberrante du point de vue de l'anatomie. Nous avons également développé les outils permettant de représenter cette connectivité directement sur la surface du cortex qui nous semble adaptée dans le cas de la connectivité entre les noyaux et le cortex, que ce soit à l'échelle du vertex ou à l'échelle de régions corticales prédéfinies. De plus nous nous sommes intéressés à la connectivité à l'échelle du voxel et nous avons développé des outils de construction de cartes volumique de densité des connexions qui permettent d'obtenir en chaque voxel une probabilité de connexion à chacun des territoires associatif, limbique ou sensorimoteur du cortex. Ces cartes sont très adaptées à l'échelle de la définition des sous-territoires fonctionnels des noyaux gris centraux. Nous avons, par ailleurs, utilisé ces cartes pour définir une nouvelle méthode de mesure des proportions des sous-territoires fonctionnels des noyaux gris centraux, et qui tiennent compte de la superposition anatomique entre ces sous-territoires.

Dans un second temps, nous avons utilisé l'ensemble de ces outils pour étudier des modifications putatives de connectivité dans la maladie de Huntington et dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

Pour la maladie de Huntington, nous nous sommes focalisés uniquement sur les connexions entre les noyaux gris centraux et le cortex. Nous avons utilisé les concepts de cartes surfaciques et de cartes volumiques de connectivité, que nous avons développés, pour caractériser l'atteinte au niveau des projections corticales et au niveau des sous-territoires fonctionnels du striatum. Nous avons introduit la notion d'atlas surfaciques de connectivité moyenne, que nous avons calculé pour un groupe de sujets à partir des cartes de connectivité surfaciques individuelles. Ces atlas ont permis de calculer des pourcentages de déconnexion entre le striatum et certaines régions corticales dans la maladie de Huntington. Par ailleurs, la mesure de proportions des territoires fonctionnels dans le striatum a permis d'analyser les changements de dis-

tribution des territoires fonctionnels dans le striatum chez les patients.

Pour le syndrome Gilles de la Tourette, maladie neurodéveloppementale, nous nous sommes intéressés à la fois aux connexions corticales et sous-corticales des noyaux gris centraux. Nous avons mis en évidence, grâce aux atlas de connectivité surfacique corticale, à la fois des augmentations et des diminutions de la connectivité des noyaux gris centraux au niveau du cortex. Ces modifications reflètent à la fois l'expression des tics ainsi que les mécanismes de compensation connus pour cette maladie. Par ailleurs, l'analyse du nombre de fibres reliant les noyaux entre eux et la proportion des sous-territoires fonctionnels d'un noyau le reliant aux autres noyaux, ont permis de détecter des modifications de la connectivité sous-cortico-sous-corticale.

Pour chacune de ces maladies, nous avons analysé divers critères pouvant influencer sur les mesures de connectivité globale et locale et nous avons investigué leur utilisation pour la normalisation des mesures de connectivité entre sujets.

## Perspectives

Les outils d'inférence de la connectivité des noyaux gris centraux qui ont été développés dans le cadre de cette thèse sont actuellement mis à disposition dans la boîte à outils BrainVISA/Connectomist-2.0 qui fait partie de la suite logicielle BrainVISA. Ces outils peuvent être utilisés pour toute sorte d'étude impliquant les noyaux gris centraux. Nous pensons que ces outils seront d'une très grande utilité dans la compréhension des dysfonctionnements des noyaux gris centraux induisant des troubles moteurs, puisqu'ils sont les premiers à représenter *in vivo* les connexions anatomiques des noyaux gris centraux en tenant compte des boucles dans lesquels ils sont impliqués.

Le travail que nous avons effectué sur la maladie de Huntington a permis de quantifier la dégénérescence des connexions striato-corticale chez des patients présentant les symptômes de la maladie. L'étape suivante consisterait à détecter et quantifier cette dégénérescence chez les patients pré-symptomatiques et à étudier l'évolution de cette dégénérescence au cours du temps. Ces aspects sont actuellement en cours d'investigation par le Docteur Christine Delmaire dans le cadre d'une collaboration. L'étude que nous avons menée sur le syndrome Gilles de la Tourette a permis de détecter les modifications de la connectivité corticale et sous corticale des noyaux gris centraux. L'étape suivante consisterait à corrélérer ces modifications avec des scores cliniques afin d'isoler celles qui sont liées à l'expression des tics de celles qui sont liées aux mécanismes compensatoires. Nous envisageons d'augmenter le nombre de sujets utilisés dans l'étude afin d'obtenir des statistiques plus robustes et de tester les différents critères de normalisation qui ont été investigués dans le cadre de cette thèse.



## **CONCLUSION (ENGLISH)**

In this thesis, we proposed novel methods for deep nuclei segmentation and inferring their anatomical connectivity. We have also demonstrated the usefulness of these tools for the study of structural modifications affecting the deep nuclei in the case of neuropathologies like the Huntington disease or Gilles de la Tourette syndrome. The contributions of this thesis cover two research axes focusing on deep nuclei structure and described in the parts *Automatic segmentation of subcortical structures* and *Anatomical connectivity of the deep nuclei*. Before describing the different methods developed in this thesis, we first introduced some notions on the brain anatomy and the magnetic resonance imaging of the brain, in the part *General context*. For each research axe, we have presented a state of the art of the methods and tools proposed in the litterature in a chapter entitled *State of the art*. The first aim of this work is to study the anatomical connectivity of the deep nuclei using diffusion MRI. Even though we focused on the automatic segmentation of these structures as a first step toward the studying of their connectivity, we provided several contributions to this domain. We will summarize in this general conclusion the contributions that we have provided to each of the two research axes that we focused on, and present some perspectives and future work.

### **AUTOMATIC SEGMENTATION OF SUBCORTICAL STRUCTURES**

In this thesis, we focused on a first time on the automatic segmentation of subcortical structures. Even if we are not among the first teams to focus on this issue, we have proposed and implemented new approaches. We have also studied the limits of our tools and proposed future solutions.

### **Contributions**

We focused in a first time on the automatic segmentation of the ventricles that are situated next to the deep nuclei in order to help situating the them. We therefore proposed a new method for the automatic segmentation of the ventricles. This

method uses at the same time the gray level intensities of the ventricles and a probabilistic atlas. This method provided equivalent results in comparison to previous approaches but in less time. It was validated for the segmentation of ventricles in healthy subjects and in patients suffering from CADASIL. We have also proposed, in the scope of the master work of Islem Rekik, a method for the automatic detection of three landmarks : AC, PC and IH situated in the inter hemispheric plane and useful for the automatic processing of the probabilistic atlas.

In a second time, we proposed a method for deep nuclei automatic segmentation inspired from the deformable model proposed by Fabrice Poupon in his Phd thesis work. Even though the approach is not new, we performed considerable modifications : we replaced the use of 3d moment invariants by a probabilistic atlas ; we also adapted the method for multi-contrast segmentation and for the segmentation of pathological cases affecting the morphology of the deep nuclei. This method was validated for healthy subjects and patients suffering from the Huntington disease. The obtained results are comparable to those published in the litterature and require less computation time. Moreover, we have tested our method for the segmentation of the deep nuclei from the  $T_1$ -weighted contrast and fractional anisotropy maps simultaneously. We have demonstrated the usefulness of adding the FA contrast to constrain the evolution of the contours of the structures situated near the white matter like the thalamus and the globus pallidus.

## Perspectives

The methods that we proposed for the automatic segmentation of the ventricles and the deep nuclei were used in several collaborations. The method that we proposed for the segmentation of the ventricles was applied to the measure of the volumetry of the ventricles for CADASIL patients in collaboration with Doctor Eric Jouvent from CHU Lariboisière and could be used in other volumetric studies. Moreover this method and the method proposed for the segmentation of the deep nuclei were used to improve the definition of a tracking mask based on a robust analysis of the brain mask in collaboration with Pamela Guevara. The deep nuclei automatic segmentation method was used to segment these structures in healthy subjects, patients suffering from the Huntington and Parkinson diseases and patients suffering from Gilles de la Tourette syndrome in collaboration with CHU Pitié Salpêtrière and CHU de Lille teams (Doctor Christine Delmaire, Doctor Yulia Worbe, Professor Stéphane Lehericy and Mike Sharman). These two methods are actually available in a new toolbox "Nucleist" that will be soon available as part of the toolbox BrainVISA.

Even though these methods are actually used in clinical routine, we are aware that each of them presents some limits that we described in a section entitled *Limits and future improvements* and for which we proposed some improvements. First, we

plan to build a larger learning database which would introduce more inter-subjects variability in the atlas and help improving the quality of the segmentations.

In order to improve the segmentation of the ventricles horns, we plan to keep the two biggest connected components in some cases where the partial volume effects disconnects the horns from the rest of the ventricles. We also plan to add some Cerebro Spinal Fluid cavities as structures in the atlas in order to help delimit the borders of the third ventricle.

Concerning the automatic segmentation method of the deep nuclei, we are aware that the main limit consists in the use of the affine transform to the Talairach space. In the future, we plan to use a registration to the template of the MNI or to compute the atlas in the frame of the subject belonging to the learning database and which distance to the query subject is minimal. Moreover, we have demonstrated that in the case of neuropathologies affecting the morphology of the deep nuclei, the use of appropriate *prior* knowledge considerably improves the quality of the segmentation. The next step consists in implementing an automatic method capable of detecting the adequate *prior* knowledge to be choosed for each new subject.

## **ANATOMICAL CONNECTIVITY OF THE DEEP NUCLEI**

We used the automatic method that we proposed for the segmentation of the deep nuclei to study the connectivity of these structures, which is the aim of this Phd work. The anatomical connectivity of the deep nuclei has rarely been studied using diffusion MRI and tractography methods. We have proposed and implemented novel methods that allow inferring the cortical and subcortical connectivity of the deep nuclei and studying the modifications of the connectivity due to a given neuropathology affecting these structures.

## **Contributions**

Our contributions in the study of the connectivity of the deep nuclei consist in both the methods that we have proposed for inferring this connectivity and the applications of these methods for the detection and the quantification of putative modifications of the connectivity in the case of motor disorders like the Huntington disease and Gilles de la Tourette syndrome.

In a first time, we developed tools for the selection of fibers linking different brain structures and that take into account the cortico-subcortical loops in which they are involved. We think that these tools constitute a major contribution for the community because it is the first tool that provides connections close from the real anatomy and that exclude anatomically aberrant configurations. We also developed tools allowing the projection of the cortico-subcortical connectivity directly at the surface of the cortex and both at vertex and predefined regions of interest levels.



Moreover we focused on the connectivity at the voxel level and implemented tools for computing volume connectivity maps that provide in each voxel the probability of connection to any other cortical or subcortical region of interest. We have used these volume connectivity maps to propose a new approach for measuring the proportions of the functional subterritories of the deep nuclei and that takes into account the existent overlap between them.

In a second time, we used all these tools to study the putative modifications of the connectivity in the Huntington disease and in the Gilles de la Tourette syndrome. In the case of the Huntington disease, we focused only on the connections between the striatum and the cortex. We used the concept of surface and volume maps of connectivity, that we have developed, to characterize the atrophy of the cortical projections and inside the functional subterritories of the striatum. We introduced the concept of surface atlases representing the average connectivity of a given group and used them to compute percentages of disconnection between the striatum and predefined cortical regions for the group of patients suffering from the Huntington disease. Moreover, the measure of the proportions of functional subterritories of the striatum allowed analyzing the changes in the distribution of functional territories inside the striatum in the Huntington disease.

In the case of the syndrome Gilles de la Tourette, which is a neurodevelopmental disease, we focused at the same time on the cortical and subcortical connections of the deep nuclei. Using surface atlases of connectivity, we found increased and decreased connectivity between the deep nuclei and different cortical regions. These modifications represent both the expressions of the tics and the compensatory mechanisms characterizing this disease. Moreover, the analysis of the number of fibers linking different deep nuclei and the proportions of the subterritories of a nucleus linking it to other nuclei, helped detecting modifications of the subcortical connectivity.

For each disease, we analyzed several normalization criterions that could be used to normalize connectivity measures globally or locally across subjects. We particularly checked whether these criterions are affected by the disease in which case they could not be used for the normalization.

## Perspectives

The tools that we developed in this thesis for inferring the anatomical connectivity of the deep nuclei are actually available in the toolbox BrainVISA/Connectomist-2.0 which is part of the toolbox BrainVISA. These tools can be used for any study involving the connectivity of the deep nuclei. It can particularly help understanding the dysfunctions affecting the deep nuclei and that can induce motor disorders. The main advantage of these tools consists in being the first to take into account the anatomical loops in which the deep nuclei are involved, when representing *in vivo* their connec-

tivity.

We quantified in the case of the Huntington disease the degeneration of the cortico-striatal connections in patients presenting the symptoms of the disease. The next step will consist in detecting and quantifying this degeneration for presymptomatic patients and studying the evolution of this degeneration across time. We are actually collaborating with Doctor Christine Delmaire who is investigating these aspects.

In the case of the Gilles de la Tourette syndrome, we detected modifications of the cortical and subcortical connectivity of the deep nuclei. The next step will consist in correlating these findings with clinical scores in order to isolate the modifications linked to the expression of the tics and the modifications linked to the compensatory mechanisms. We also plan to increase the number of subjects in the study in order to obtain more reliable statistics. Moreover the normalization criterions that we have tested will be investigated in the future.



## **Sixième partie**

### **Annexes**



## PUBLICATIONS DE L'AUTEUR ÉMANANT DE CE TRAVAIL

### Articles journal

1. Linda Marrakchi-Kacem, Christine Delmaire, Pamela Guevara, Alan Tucholka, Pauline Roca, Sophie Lecomte, Fabrice Poupon, Jérôme Yelnik, Alexandra Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehéricy, Cyril Poupon. *Probabilistic surface atlases : a new tool to study cortico-basal ganglia disconnections in Huntington disease*. Neuroimage en cours de soumission.

### Articles de conférences

1. Linda Marrakchi-Kacem, Christine Delmaire, Alan Tucholka, Pauline Roca, Pamela Guevara, Fabrice Poupon, Jérôme Yelnik, Alexandra Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehéricy, Cyril Poupon. *Analysis of the striato-thalamo-cortical connectivity on the cortical surface to infer biomarkers of Huntington's disease*. Med Image Comput Assist Interv (MICCAI), 2010, Pekin, p217-224.
2. Pamela Guevara, Cyril Poupon, Yann Cointepas, Linda Marrakchi, Maxime Descoteaux, Pierre Fillard, Bertrand Thirion, Jean-François Mangin. *Inference of a HARDI fiber bundle atlas using a two-level clustering strategy*. Med Image Comput Assist Interv (MICCAI), 2010, Pekin, p550-557.
3. Linda Marrakchi-Kacem, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Fabrice Poupon. *Multi-contrast deep nuclei segmentation using a probabilistic atlas*. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Rotterdam, Hollande, p61-64.
4. Linda Marrakchi-Kacem, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Fabrice Poupon. *Segmentation automatique des noyaux gris centraux à partir d'images multi-contrastes et d'un atlas probabiliste*. Traitement et Analyse de l'Information : Méthodes et Applications, Hammamet, Tunisie, 2009. Présentation orale.

### Résumés de conférences

1. Linda Marrakchi-Kacem, Christine Delmaire, Alan Tucholka, Pauline Roca, Pamela Guevara, Sophie Lecomte, Fabrice Poupon, Jérôme Yelnik, Alexandra

- Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehéricy, Cyril Poupon. *Using surface connectivity atlases to measure striato-cortical "disconnection rate" in Huntington disease*. ISMRM 2011, Montréal, Canada. Présentation orale.
2. Linda Marrakchi-Kacem, Christine Delmaire, Alan Tucholka, Pauline Roca, Pamela Guevara, Sophie Lecomte, Fabrice Poupon, Jérôme Yelnik, Alexandra Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehéricy, Cyril Poupon. *Distribution of the functional atrophy in the striatum territory of Huntington's patients*. ISMRM 2011, Montréal, Canada.
  3. Pamela Guevara, Delphine Duclap, Linda Marrakchi-Kacem, Denis Rivière, Yann Cointepas, Cyril Poupon, Jean-François Mangin. *Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA*. ISMRM 2011, Montréal, Canada.
  4. Mike Sharman, Romain Valabregue, Vincent Perlberg, Linda Marrakchi-Kacem, Cécile Zaros, André Troiano, Hartwig Siebner, Alexis Brice, Stéphane Lehéricy. *Parkinson's disease patients show reduced anatomical and functional connectivity in cortical-subcortical motor circuits*. Human Brain Mapping 2011, Quebec, Canada.
  5. Linda Marrakchi-Kacem, Fabrice Poupon, Alan Tucholka, Pauline Roca, Christine Delmaire, Jérôme Yelnik, Eric Bardinnet, Alexandra Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehéricy, Cyril Poupon. *Striato-cortical probabilistic connectivity atlases to infer biomarkers of Huntington's disease*. Human Brain Mapping, 2010, Barcelone, Espagne. Présentation orale. Prix du "Trainee abstract award".
  6. Linda Marrakchi-Kacem, Cyril Poupon, Christine Delmaire, Alexandra Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehéricy, Fabrice Poupon. *Pathology-adapted Automatic Deep Nuclei Segmentation : Evaluation of accuracy on Huntington Patients*. Human Brain Mapping, 2010, Barcelone, Espagne.
  7. Linda Marrakchi-Kacem, Cyril Poupon, Eric Jouvent, Islem Rekik, Jean-François Mangin, Fabrice Poupon. *Robust automatic segmentation of ventricles : application to a genetic small vessel disease, CADASIL*. Human Brain Mapping, 2010, Barcelone, Espagne.
  8. Arnaud Messe, Christine Delmaire, Yulia Worbe, Guillaume Marrelec, Romain Valabregue, Caroline Malherbe, Jérôme Yelnik, Linda Marrakchi-Kacem, Cyril Poupon, Eric Bardinnet, Alexandra Durr, Habib Benali, Stéphane Lehéricy. *Diffusion-weighted connectivity-based delineation of basal ganglia using hierarchical classification*. Human Brain Mapping, 2010, Barcelone, Espagne.
  9. Fabrice Poupon, Islem Rekik, Linda Marrakchi-Kacem, Denis Le Bihan, Jean-François Mangin, Cyril Poupon. *Automatic Detection of the Anterior and Posterior Commissures from T1-weighted Images*. Human Brain Mapping, 2010, Barcelone, Espagne.



10. Linda Marrakchi-Kacem, Fabrice Poupon, Pauline Roca, Alan Tucholka, Christine Delmaire, Eric Bardinet, Mike Sharman, Romain Valabregue, Arnaud Messe, Caroline Malherbe, Habib Benali, Alexandra Durr, Jean-François Mangin, Stéphane Lehericy, Cyril Poupon. *Probabilistic Atlas of the Connections between the basal ganglia and the cortex*. ISMRM 2010, Stockholm, Suède.
11. Islem Rekik, Linda Marrakchi-Kacem, Jean-François Mangin, Denis Le Bihan, Cyril Poupon, Fabrice Poupon. *Automatic Detection of the Anterior and Posterior Commissures from T1-weighted images*. ISMRM 2010, Stockholm, Suède.
12. Cyril Poupon, Jessica Dubois, Linda Marrakchi-Kacem, Véronique Brion, Jean-François Mangin, Fabrice Poupon. *Real-time EPI T1, T2 and T2\* mapping at 3T*. ISMRM 2010, Stockholm, Suède.
13. Linda Marrakchi-Kacem, Cyril Poupon, Jean-François Mangin, Fabrice Poupon. *Using DTI to constrain the automatic segmentation of the deep nuclei from T1 contrast by surrounding fiber bundles*. ESMRMB 2009, Antalya, Turquie.
14. Fabrice Poupon, Eric Bardinet, Dominique Hasboun, L Marrakchi, Jean-François Mangin, Irina Kezele, S Fernandez-Vidal, K Ugurbil, Stéphane Lehericy, Cyril Poupon, P-F van de Moortele, Jérôme Yelnik. *Atlas-based analysis of human brainstem anatomy as revealed by gradient-echo T<sub>2</sub>\*-weighted MR imaging at 7T*. HBM, 2009, San Francisco, Etats Unis.



# Bibliographie

- Albin, R. L., A. B. Young, and J. B. Penney : 1989, 'The functional anatomy of basal ganglia disorders'. *Trends Neurosci* **12**(10), 366–375. [52]
- Albin, R. L., A. B. Young, and J. B. Penney : 1995, 'The functional anatomy of disorders of the basal ganglia'. *Trends Neurosci* **18**(2), 63–64. [52]
- Alexander, G. E. and M. D. Crutcher : 1990, 'Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing'. *Trends in Neurosciences* **13**(7), 266 – 271. [169]
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, and P. L. Strick : 1986, 'Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex'. *Annual Review of Neuroscience* **9**(1), 357–381. [53]
- Aljabar, P., R. Heckemann, A. Hammers, J. Hajnal, and D. Rueckert : 2009, 'Multi-atlas based segmentation of brain images : Atlas selection and its effect on accuracy'. *Neuroimage*. [105]
- Anbazhagan, P., A. Carass, P.-L. Bazin, and J. L. Prince : 2006, 'Automatic estimation of MidSagittal plane and AC-PC Alignment Based On NonRigid Registration'. In : *ISBI*. [112]
- Andrews, T. C., R. A. Weeks, N. Turjanski, R. N. Gunn, L. H. Watkins, B. Sahakian, J. R. Hodges, A. E. Rosser, N. W. Wood, and D. J. Brooks : 1999, 'Huntington's disease progression. PET and clinical observations'. *Brain* **122** ( Pt 12), 2353–2363. [211]
- Antonini, A., K. L. Leenders, R. Spiegel, D. Meier, P. Vontobel, M. Weigell-Weber, R. Sanchez-Pernaute, J. G. de Yébenes, P. Boesiger, A. Weindl, and R. P. Maguire : 1996, 'Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease'. *Brain* **119** ( Pt 6), 2085–2095. [211]
- Anwander, A., M. Tittgemeyer, D. Y. von Cramon, A. D. Friederici, and T. R. Knösche : 2007, 'Connectivity-Based Parcellation of Broca's Area'. *Cereb Cortex* **17**(4), 816–825. [191]

- Ardekani, B. A. and A. H. Bachman : 2009, ‘Model-based automatic detection of the anterior and posterior commissures on MRI scans’. *Neuroimage* **46**, 677–682. [112]
- Argall, B. D., Z. S. Saad, and M. S. Beauchamp : 2006, ‘Simplified Intersubject Averaging on the Cortical Surface Using SUMA’. *Human Brain Mapping* **27**, 14–27. [168, 217]
- Assaf, Y., R. Freidlin, G. Rohde, and P. Basser : 2004, ‘New modeling and experimental framework to Characterize Hindered and Restricted Water Diffusion in Brain White Matter’. *Magnetic Resonance In Medicine* **52**, 965–978. [81]
- Assemlal, H.-E., D. Tschumperlé, and L. Brun : 2009, ‘Efficient and robust computation of PDF features from diffusion MR signal’. *Med Image Anal* **13**(5), 715–729. [83]
- Babalola, K. O., V. Petrovic, T. Cootes, C. Taylor, C. Twining, T. Williams, and A. Mills : 2007, ‘Automatic segmentation of the caudate nuclei using active appearance models’. In : *workshop on 3D Segmentation in the clinic : A grand challenge at the 10th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. [104]
- Bach, D. R., T. E. Behrens, L. Garrido, N. Weiskopf, and R. J. Dolan : 2011, ‘Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography’. *J Neurosci* **31**(2), 618–623. [171]
- Backman, L., T. B. Robins-Wahlin, A. Lundin, N. Ginovart, and L. Farde : 1997, ‘Cognitive deficits in Huntington’s disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes’. *Brain* **120** ( Pt 12), 2207–2217. [207, 208, 211, 215, 226]
- Bardinet, E., M. Bhattacharjee, D. Dormont, B. Pidoux, G. Malandain, M. Schüpbach, N. Ayache, P. Cornu, Y. Agid, and J. Yelnik : 2009, ‘A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease’. *J Neurosurg* **110**(2), 208–219. [102, 229]
- Barnes, J., J. Foster, R. G. Boyes, T. Pepple, E. K. Moore, J. M. Schott, C. Frost, R. I. Scahill, and N. C. Fox : 2008, ‘A comparison of methods for the automated calculation of volumes and atrophy rates in the hippocampus’. *Neuroimage* **40**(4), 1655–1671. [105]
- Bartenstein, P., A. Weindl, S. Spiegel, H. Boecker, R. Wenzel, A. O. Ceballos-Baumann, S. Minoshima, and B. Conrad : 1997, ‘Central motor processing in Huntington’s disease. A PET study’. *Brain* **120** ( Pt 9), 1553–1567. [211]
- Basser, P., J. Mattiello, and D. LeBihan : 1994, ‘MR diffusion tensor spectroscopy and imaging’. *Biophysical Journal* **66**(1), 259 – 267. [77]

- Basser, P. J. : 1995, 'Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images'. *NMR Biomed* **8**(7-8), 333–344. [78]
- Basser, P. J. and D. K. Jones : 2002, 'Diffusion-tensor MRI : theory, experimental design and data analysis - a technical review'. *NMR Biomed* **15**(7-8), 456–467. [77]
- Basser, P. J., S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, and A. Aldroubi : 2000, 'In vivo fiber tractography using DT-MRI data'. *Magnetic Resonance in Medicine* **44**(4), 625–632. [84, 170]
- Bazin, P.-L. and D. L. Pham : 2008, 'Homeomorphic brain image segmentation with topological and statistical atlases'. *Medical Image Analysis* **12**, 616–625. [104, 156]
- Behrens, T., H. J. Berg, S. Jbabdi, M. Rushworth, and M. Woolrich : 2007, 'Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain?'. *NeuroImage* **34**(1), 144 – 155. [81, 87]
- Behrens, T., H. Johansen-Berg, M. W. Woolrich, S. M. Smith, C. A. M. Wheeler-Kingshott, P. A. Boulby, G. J. Barker, E. L. Sillery, K. Sheehan, O. Ciccarelli, A. J. Thompson, J. M. Brady, and P. M. Matthews : 2003a, 'Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging'. *Neuroscience* **6**, 750–757. [169]
- Behrens, T., M. W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. Nunes, S. Clare, P. M. Matthews, J. M. Brady, and S. M. Smith : 2003b, 'Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging'. *Magnetic Resonance in Medicine* **50**, 1077–1088. [80, 87, 169]
- Behrens, T. E. J. and H. Johansen-Berg : 2005, 'Relating connectional architecture to grey matter function using diffusion imaging'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**(1457), 903–911. [191]
- Bergmann, O., G. Kindlmann, S. Peled, and C.-F. Westin : 2007, 'Two-tensor fiber tractography'. In : *Biomedical Imaging : From Nano to Macro, 2007. ISBI 2007. 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*. Arlington, VA, pp. 796–799. [84]
- Berman, J. I., S. Chung, P. Mukherjee, C. P. Hess, E. T. Han, and R. G. Henry : 2008, 'Probabilistic streamline q-ball tractography using the residual bootstrap'. *Neuroimage* **39**, 215–222. [85]
- Besag, J. : 1974, 'Spatial Interaction and the Statistical Analysis of Lattice Systems'. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* **36**(2), 192–236. [144]

- Bhattacharjee, M., A. Pitiot, A. Roche, D. Dormont, and E. Bardinet : 2008, ‘Anatomy-Preserving Nonlinear Registration of Deep Brain ROIs Using Confidence-Based Block-Matching’. In : *Proceedings of the 11th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Part II*. Berlin, Heidelberg, pp. 956–963, Springer-Verlag. [104]
- Bloch, M. H., J. F. Leckman, H. Zhu, and B. S. Peterson : 2005, ‘Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome’. *Neurology* **65**(8), 1253–1258. [233]
- Bogaard, S. J. A. V. D., E. M. Dumas, T. P. Acharya, H. Johnson, D. R. Langbehn, R. I. Scahill, S. J. Tabrizi, M. A. van Buchem, J. van der Grond, R. A. C. Roos, and T. R. A. C. K.-H. D. I. Group : 2010, ‘Early atrophy of pallidum and accumbens nucleus in Huntington’s disease’. *J Neurol.* [207]
- Bohanna, I., N. Georgiou-Karistianis, A. J. Hannan, and G. F. Egan : 2008, ‘Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington’s disease’. *Brain Res Rev* **58**(1), 209–225. [207]
- Bohlhalter, S., A. Goldfine, S. Matteson, G. Garraux, T. Hanakawa, K. Kansaku, R. Wurzman, and M. Hallett : 2006, ‘Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome : an event-related functional MRI study’. *Brain* **129**(Pt 8), 2029–2037. [234]
- Bossy, J. : 1990, *Anatomie clinique. 4 neuroanatomie*. Springer. [49]
- Brown, L. G. : 1992, ‘A Survey of Image Registration Techniques’. *ACM Computing Surveys* **24**, 325–376. [99]
- Brown, R. : 1828, ‘A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August, 1827, on the particles contained in the pollen of plants ; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies’. *Phil. Mag.* **4**, 161–173. [70]
- Buot, A. : 2007, ‘Implication du noyau subthalamique dans les processus émotionnels et cognitifs. Etude en potentiels de champs locaux’. Master’s thesis, Université Paris V. [42]
- Bäumer, T., G. Thomalla, J. Kroeger, M. Jonas, C. Gerloff, F. C. Hummel, K. Müller-Vahl, A. Schnitzler, H. R. Siebner, M. Orth, and A. Münchau : 2010, ‘Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome’. *Mov Disord* **25**(16), 2828–2837. [235]
- Cachia, A., J.-F. Mangin, D. Rivière, D. Papadopoulos-Orfanos, F. Kherif, I. Bloch, and J. Régis : 2003, ‘A generic framework for the parcellation of the cortical surface into gyri using geodesic Voronoï diagrams’. *Med Image Anal* **7**(4), 403–416. [168]

- Callaghan, P. T. : 1991, *Principles of magnetic resonance microscopy*. Oxford University Press. [81]
- Campbell, J. S. W., K. S. Savadjiev, and G. Pike : 2006, ‘Validation and Regularization in Diffusion MRI Tractography’. In : *ISBI*. [84]
- Cauchy, A. : 1847, ‘Méthode générale pour la résolution des systèmes d’équations simultanées’. *Comptes rendus de l’Académie des sciences de Paris* pp. 536–538. [144]
- Cavanna, A. E., A. Stecco, H. Rickards, S. Servo, E. Terazzi, B. Peterson, M. M. Robertson, A. Carrierio, and F. Monaco : 2010, ‘Corpus callosum abnormalities in Tourette syndrome : an MRI-DTI study of monozygotic twins’. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**(5), 533–535. [235]
- Chao, Y.-P., J.-H. Chen, K.-H. Cho, C.-H. Yeh, K.-H. Chou, and C.-P. Lin : 2008, ‘A multiple streamline approach to high angular resolution diffusion tractography’. *Med Eng Phys* **30**(8), 989–996. [85]
- Chou, Y. Y., N. Leporé, G. I. de Zubicaray, O. T. Carmichael, J. T. Becker, A. W. Toga, and P. M. Thompson : 2008, ‘Automated ventricular mapping with multi-atlas fluid image alignment reveals genetic effects in Alzheimer’s disease’. *Neuroimage* **40**, 615–630. [122]
- Christensen, G. E. : 1999, ‘Consistent Linear-Elastic Transformations for Image Matching’. In : *Proceedings of the 16th International Conference on Information Processing in Medical Imaging*. London, UK, pp. 224–237, Springer-Verlag. [100]
- Chupin, M., A. Hammers, R. S. N. Liu, O. Colliot, J. Burdett, E. Bardinet, J. S. Duncan, L. Garnero, and L. Lemieux : 2009, ‘Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints : Method and validation’. *Neuroimage* **46**(3), 749–761. [104]
- Chupin, M., A. R. Mukuna-Bantumbakulu, D. Hasboun, E. Bardinet, S. Baillet, S. Kinkingnéhun, L. Lemieux, B. Dubois, and L. Garnero : 2007, ‘Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala : Method and validation on controls and patients with Alzheimer’s disease’. *Neuroimage* **34**, 996–1019. [106]
- Church, J. A., K. K. Wenger, N. U. F. Dosenbach, F. M. Miezin, S. E. Petersen, and B. L. Schlaggar : 2009, ‘Task control signals in pediatric tourette syndrome show evidence of immature and anomalous functional activity’. *Front Hum Neurosci* **3**, 38. [234]
- Ciarmiello, A., M. Cannella, S. Lastoria, M. Simonelli, L. Frati, D. C. Rubinsztein, and F. Squitieri : 2006, ‘Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism



- precede the clinical symptoms of Huntington's disease'. *J Nucl Med* **47**(2), 215–222. [211]
- Cohen, M. X., J.-C. Schoen-Bake, C. E. Elger, and B. Weber : 2008, 'Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics'. *Nature Neuroscience* **12**, 32–34. [171, 172]
- Cointepas, Y., C. Poupon, and J.-F. Mangin : 2002, 'A spin glass based framework to reconstruct brain fiber bundles from images of the water diffusion process'. *Information Processes* **2**(1), 30–36. [88]
- Collins, D. : 1995, 'Automatic 3-D Model-Based Neuroanatomical Segmentation'. *Human Brain Mapping* **3**, 190–208. [103, 104]
- Collins, D. L. and J. C. Pruessner : 2010, 'Towards accurate, automatic segmentation of the hippocampus and amygdala from MRI by augmenting ANIMAL with a template library and label fusion'. *Neuroimage* **52**(4), 1355–1366. [105]
- Colliot, O., O. Camara, and I. Bloch : 2006, 'Integration of fuzzy spatial relations in deformable models—Application to brain MRI segmentation'. *Pattern Recognition* **39**(8), 1401 – 1414. [106]
- Conturo, T. E., N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, H. Burton, and M. E. Raichle : 1999, 'Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain'. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **96**(18), 10422–10427. [84]
- Corso, J. J., Z. Tu, A. Yuille, and A. Toga : 2007, 'Segmentation of sub-cortical structures by the graph-shifts algorithm'. *Inf Process Med Imaging* **20**, 183–197. [106]
- Coupé, P., J. V. Manjón, V. Fonov, J. Pruessner, M. Robles, and D. L. Collins : 2011, 'Patch-based segmentation using expert priors : application to hippocampus and ventricle segmentation'. *Neuroimage* **54**(2), 940–954. [105]
- Croxson, P. L., H. Johansen-Berg, T. E. J. Behrens, M. D. Robson, M. A. Pinsk, C. G. Gross, W. Richter, M. C. Richter, S. Kastner, and M. F. S. Rushworth : 2005, 'Quantitative Investigation of Connections of the Prefrontal Cortex in the Human and Macaque using Probabilistic Diffusion Tractography'. *The Journal of Neuroscience* **25**, 8854–8866. [171]
- Dale, A. M., B. Fischl, and M. I. Sereno : 1999, 'Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction'. *Neuroimage* **9**(2), 179–194. [165, 166]
- Dauguet, J. : 2005, 'L'imagerie post mortem tridimensionnelle cérébrale : constitution et apport pour l'analyse conjointe de données histologiques anatomo-fonctionnelles et la mise en correspondance avec l'imagerie in vivo'. Ph.D. thesis, Ecole centrale de Paris. [99]

- Davatzikos, C., J. L. Prince, and R. N. Bryan : 1996, 'Image registration based on boundary mapping'. *IEEE Trans Med Imaging* **15**(1), 112–115. [99]
- De Schotten, M. T., M. H. Ezquerro, E. Bardinet, C. Poupon, H. Benali, J. Yelnik, and S. Lehericy : 2007, 'Three dimensional probabilistic atlas of the human striatal territories based on diffusion imaging'. In : *ISMRM*. [170]
- Debes, N. M. M. M., A. Hansen, L. Skov, and H. Larsson : 2011, 'A functional magnetic resonance imaging study of a large clinical cohort of children with tourette syndrome'. *J Child Neurol* **26**(5), 560–569. [234]
- DeLong, M. R. : 1990, 'Primate models of movement disorders of basal ganglia origin'. *Trends Neurosci* **13**(7), 281–285. [52]
- DeLong, M. R. and T. Wichmann : 2007, 'Circuits and circuit disorders of the basal ganglia'. *Arch Neurol* **64**(1), 20–24. [53]
- Deriche, R., D. Tschumperle, and C. Lenglet : 2004, 'DT-MRI estimation, regularization and fiber tractography'. In : *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : Macro to Nano*, Vol. 1 of *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : Macro to Nano*. pp. 9–12. [87]
- Descoteaux, M. : 2008, 'High Angular Resolution Diffusion MRI : from Local Estimation to Segmentation and Tractography'. Ph.D. thesis. [60, 80, 82]
- Descoteaux, M., E. Angelino, S. Fitzgibbons, and R. Deriche : 2007, 'Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging'. *Magnetic Resonance in Medicine* **58**(3), 497–510. [82, 183, 213]
- Descoteaux, M., R. Deriche, D. L. Bihan, J.-F. Mangin, and C. Poupon : 2010, 'Multiple q-shell diffusion propagator imaging'. *Med Image Anal.* [83]
- Descoteaux, M., R. Deriche, T. R. Knosche, and A. Anwender : 2009, 'Deterministic and Probabilistic Tractography based on Complex Fibre Orientation Distributions'. *IEEE Transaction on Medical Imaging* **28**, 269–286. [84, 85]
- Desikan, R. S., F. Segonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany : 2006, 'An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest'. *Neuroimage* **31**, 968–980. [168, 169, 218]
- Desolneux, A. : 2000, 'Evenements significatifs et applications à l'analyse d'images'. Ph.D. thesis, Ecole Normale Supérieure de Cachan. [112, 116]
- Dice, L. R. : 1945, 'Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species'. *Ecology* **26**(3), 297–302. [125]

- Douaud, G., T. E. Behrens, C. Poupon, Y. Cointepas, S. Jbabdi, V. Gaura, N. Goles-tani, P. Krystkowiak, C. Verny, P. Damier, A.-C. Bachoud-Levi, P. Hantraye, and P. Remy : 2009, ‘In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Hun-tington’s disease’. *Neuroimage* **46**, 958–966. [209]
- Douaud, G., V. Gaura, M.-J. Ribeiro, F. Lethimonnier, R. Maroy, C. Verny, P. Krystko-wiak, P. Damier, A.-C. Bachoud-Levi, P. Hantraye, and P. Remy : 2006, ‘Distribution of grey matter atrophy in Huntington’s disease patients : a combined ROI-based and voxel-based morphometric study’. *Neuroimage* **32**(4), 1562–1575. [207, 208, 215]
- Draganski, B., G. Kherif, S. Kloppel, P. A. Cook, D. C. Alexander, G. J. Parker, R. Deich-mann, J. Ashburner, and R. S. Frackowiak : 2008, ‘Evidence for Segregated and Integrative Connectivity Patterns in the Human Basal Ganglia’. *The Journal of Neuroscience* **28**, 7143–7152. [170, 171]
- Dubois, J., G. Dehaene-Lambertz, L. Hertz-Pannier, G. Santoro, J.-F. Mangin, and C. Poupon : 2010, ‘Correction strategy for infants diffusion-weighted images corrupted with motion’. In : *ISMRM*. [182]
- Dubois, J., G. Dehaene-Lambertz, M. Perrin, J.-F. Mangin, Y. Cointepas, E. Duches-nay, D. L. Bihan, and L. Hertz-Pannier : 2008, ‘Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants : quantitative landmarks revealed non-invasively by diffusion tensor imaging’. *Hum Brain Mapp* **29**(1), 14–27. [175]
- Durrleman, S., P. Fillard, X. Pennec, A. Trouvé, and N. Ayache : 2011, ‘Registration, atlas estimation and variability analysis of white matter fiber bundles modeled as currents’. *Neuroimage* **55**(3), 1073–1090. [174]
- Einstein, A., R. Fürth, and A. Cowper : 1956, *Investigations on the theory of the Brow-nian movement*, Dover books on physics. Dover Publications. [71]
- Evans, A. C., D. L. Collins, P. Neelin, M. D. M. Kamber, and T. Marrett : 1994, *Three-dimensional correlative imaging : Applications in human brain mapping*, Chapt. in *Advances in NeuroImaging : Multimodal Registration*. [102]
- Fahim, C., U. Yoon, S. Das, O. Lyttelton, J. Chen, R. Arnaoutelis, G. Rouleau, P. San-dor, K. Frey, C. Brandner, and A. C. Evans : 2010, ‘Somatosensory-motor bodily re-presentation cortical thinning in Tourette : effects of tic severity, age and gender’. *Cortex* **46**(6), 750–760. [234]
- Feigin, A., M.-F. Ghilardi, C. Huang, Y. Ma, M. Carbon, M. Guttman, J. S. Paulsen, C. P. Ghez, and D. Eidelberg : 2006, ‘Preclinical Huntington’s disease : compensa-tory brain responses during learning’. *Ann Neurol* **59**(1), 53–59. [211]

- Feigin, A., C. Tang, Y. Ma, P. Mattis, D. Zgaljardic, M. Guttman, J. S. Paulsen, V. Dhawan, and D. Eidelberg : 2007, 'Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease'. *Brain* **130**(Pt 11), 2858–2867. [211]
- Fick, A. : 1855, 'On liquid diffusion'. *Philosophical Magazine Series 4* **10**, 30 – 39. [70]
- Fillard, P., C. Poupon, and J.-F. Mangin : 2009, 'A novel global tractography algorithm based on an adaptive spin glass model'. *Med Image Comput Comput Assist Interv* **12**(Pt 1), 927–934. [88]
- Fischl, B. : 2002, 'Whole Brain Segmentation Automated Labelling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain'. *Neuron* **33**, 341–355. [103, 104, 146]
- Fischl, B., M. I. Sereno, R. B. Tootell, and A. M. Dale : 1999, 'High-Resolution Inter-subject Averaging and a Coordinate System for the Cortical Surface'. *Human Brain Mapping* **8**, 272–284. [165, 166, 167, 168, 213]
- Fischl, B., A. van der Kouwe, C. Destrieux, E. Halgren, F. Segonne, D. Salat, E. Busa, L. Seidman, J. Goldstein, D. Kennedy, V. Caviness, N. Makris, B. Rosen, and A. Dale : 2004, 'Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex'. *Cerebral cortex* **14**, 11–22. [168]
- Forstmann, B. U., A. Anwender, A. Schäfer, J. Neumann, S. Brown, E.-J. Wagenmakers, R. Bogacz, and R. Turner : 2010, 'Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision making'. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**(36), 15916–15920. [171]
- Fox, P. T., A. Y. Huang, L. M. Parsons, J. H. Xiong, L. Rainey, and J. L. Lancaster : 1999, 'Functional volumes modeling : scaling for group size in averaged images'. *Hum Brain Mapp* **8**(2-3), 143–150. [102]
- François, C., D. Grabli, K. McCairn, C. Jan, C. Karachi, E. Hirsch, J. Feger, and L. Tremblay : 2004, 'Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study'. *Brain* **127**, 2055–2070. [47]
- Fredericksen, K. A., L. E. Cutting, W. R. Kates, S. H. Mostofsky, H. S. Singer, K. L. Cooper, D. C. Lanham, M. B. Denckla, and W. E. Kaufmann : 2002, 'Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome'. *Neurology* **58**(1), 85–89. [234]
- Friman, O., G. Farnebäck, and C.-F. Westin : 2006, 'A Bayesian approach for stochastic white matter tractography'. *IEEE Trans Med Imaging* **25**(8), 965–978. [87]
- Funkiewiez, A., C. Ardouin, E. Caputo, P. Krack, V. Fraix, H. Klinger, S. Chabardes, K. Foote, A.-L. Benabid, and P. Pollak : 2004, 'Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**(6), 834–839. [48]

- Ganser, K. A., H. Dickhaus, R. Metzner, and C. R. Wirtz : 2004, 'A deformable digital brain atlas system according to Talairach and Tournoux'. *Med Image Anal* **8**(1), 3–22. [102]
- Gholipour, A., N. Kehtnarnavaz, R. Briggs, M. Devous, and K. Gopinath : 2007, 'Brain Functional Localization : A Survey of Image Registration Techniques'. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **26**, 427–451. [100]
- Ginovart, N., A. Lundin, L. Farde, C. Halldin, L. Bäckman, C. G. Swahn, S. Pauli, and G. Sedvall : 1997, 'PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease'. *Brain* **120** ( Pt 3), 503–514. [211]
- Gousias, I. S., D. Rueckert, R. A. Heckemann, L. E. Dyet, J. P. Boardman, A. D. Edwards, and A. Hammers : 2008, 'Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest'. *Neuroimage* **40**(2), 672–684. [105]
- Gouttard, S., M. Styner, S. Joshi, R. G. Smitha, H. Codya, and G. Geriga : 2007, 'Subcortical Structure Segmentation using probabilistic atlas prior'. *Medical Imaging* **6512**. [104]
- Govindan, R. M., M. I. Makki, B. J. Wilson, M. E. Behen, and H. T. Chugani : 2010, 'Abnormal water diffusivity in corticostriatal projections in children with Tourette syndrome'. *Hum Brain Mapp* **31**(11), 1665–1674. [235]
- Grabli, D., K. McCairn, E. Hirsch, Y. Agid, J. Feger, C. Francois, and L. Tremblay : 2004, 'Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates : I. Behavioural study'. *Brain* **127**, 2039–2054. [47]
- Gray, H. : 1918, *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger. [44, 45, 55, 57]
- Grosjean, B. and L. Moisan : 2009, 'A-contrario Detectability of Spots in Textured Backgrounds'. *J. Math. Imaging Vis.* **33**, 313–337. [116]
- Grosjean, B., S. Muller, and H. Souchay : 2006, 'Lesion detection using a-contrario detector in simulated digital mammograms'. *Proc. SPIE*. [112]
- Guevara, P. : 2011, 'Inference of a human brain fiber bundle atlas from high angular resolution diffusion imaging'. Ph.D. thesis, Paris 11. [54, 60]
- Guevara, P., D. Duclap, L. Marrakchi-Kacem, D. Riviere, Y. Cointepas, C. Poupon, and J.-F. Mangin : 2011a, 'Accurate tractography propagation mask using T1-weighted data rather than FA'. In : *ISMRM*. [131, 159, 180]
- Guevara, P., C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, M. Descoteaux, B. Thirion, and J.-F. Mangin : 2011b, 'Robust clustering of massive tractography datasets'. *Neuroimage* **54**(3), 1975–1993. [174, 175]

- Guevara, P., C. Poupon, D. Rivière, Y. Cointepas, L. Marrakchi, M. Descoteaux, P. Fillard, B. Thirion, and J.-F. Mangin : 2010, 'Inference of a HARDI fiber bundle atlas using a two-level clustering strategy'. *Med Image Comput Comput Assist Interv* **13**(Pt 1), 550–557. [159]
- Haber, S. N. : 2003, 'The primate basal ganglia : parallel and integrative networks'. *J Chem Neuroanat* **26**(4), 317–330. [48]
- Haber, S. N., J. L. Fudge, and N. R. McFarland : 2000, 'Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum'. *J Neurosci* **20**(6), 2369–2382. [48]
- Haber, S. N., K.-S. Kim, P. Mailly, and R. Calzavara : 2006, 'Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning'. *J Neurosci* **26**(32), 8368–8376. [169]
- Haber, S. N. and B. Knutson : 2010, 'The reward circuit : linking primate anatomy and human imaging'. *Neuropsychopharmacology* **35**(1), 4–26. [48]
- Hagmann, P. : 2004, 'Diffusion spectrum imaging tractography in complex cerebral white matter : an investigation of the centrum semiovale'. In : *ISMRM*. [84]
- Halliday, G. M., D. A. McRitchie, V. Macdonald, K. L. Double, R. J. Trent, and E. McCusker : 1998, 'Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease'. *Exp Neurol* **154**(2), 663–672. [215]
- Han, Y. and H. Park : 2004, 'Automatic registration of brain magnetic resonance images based on Talairach reference system'. *J Magn Reson Imaging* **20**(4), 572–580. [112]
- Hasboun, D. : 2002-2003, 'Neuromorphologie, notes de cours'. Technical report, Faculté de médecine, Pierre et Marie Curie. [54]
- Hasboun, D. : 2007a, 'Neuromorphologie'. Technical report, Chups, Jussieu. [42]
- Hasboun, D. : 2007b, 'Thalamus'. Technical report, Chups, Jussieu. [51]
- Hayden, M. R., W. R. Martin, A. J. Stoessl, C. Clark, S. Hollenberg, M. J. Adam, W. Ammann, R. Harrop, J. Rogers, and T. Ruth : 1986, 'Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease'. *Neurology* **36**(7), 888–894. [211]
- Heckemann, R. A., J. V. Hajnal, P. Aljabar, D. Rueckert, and A. Hammers : 2006, 'Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion'. *Neuroimage* **33**(1), 115–126. [105]



- Heimer, L. and G. W. V. Hoesen : 2006, ‘The limbic lobe and its output channels : implications for emotional functions and adaptive behavior’. *Neurosci Biobehav Rev* **30**(2), 126–147. [49]
- Hosey, T., G. Williams, and R. Ansorge : 2005, ‘Inference of multiple fiber orientations in high angular resolution diffusion imaging’. *Magn Reson Med* **54**(6), 1480–1489. [81]
- Hu, Q. and W. L. Nowinski : 2003, ‘A rapid algorithm for robust and automatic extraction of the midsagittal plane of the human cerebrum from neuroimages based on local symmetry and outlier removal’. *Neuroimage* **20**(4), 2153–2165. [112]
- Iosifescu, D., M. Shenton, S. Warfield, R. Kikinis, J. Dengler, F. Jolesz, and R. McCarterley : 1997, ‘An Automated Registration Algorithm for Measuring MRI Subcortical Brain Structures’. *Neuroimage* **6**, 13–25. [103, 104]
- Janson, K. M. and D. C. Alexander : 2003, ‘Persistent Angular Structure : new insights from diffusion magnetic resonance imaging data’. Technical report, Institute of Physics publishing. [81]
- Jbabdi, S. : 2006, ‘Modélisation de la connectivité anatomique cérébrale et simulation de la croissance de gliomes de bas grade : apport de l’IRM de diffusion’. Ph.D. thesis, Ecole Centrale de Paris. [42, 60, 87]
- Jbabdi, S., P. Bellec, R. Toro, J. Daunizeau, M. Péligrini-Issac, and H. Benali : 2008, ‘Accurate anisotropic fast marching for diffusion-based geodesic tractography’. *Int J Biomed Imaging* **2008**, 320195. [87]
- Jbabdi, S., M. Woolrich, J. Andersson, and T. Behrens : 2007, ‘A Bayesian framework for global tractography’. *NeuroImage* **37**(1), 116 – 129. [87]
- Jezzard, P. and R. S. Balaban : 1995, ‘Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations’. *Magn Reson Med* **34**(1), 65–73. [75]
- Johansen-Berg, H., T. E. Behrens, E. Sillery, O. Ciccarelli, A. J. Thompson, S. M. Smith, and P. M. Matthews : 2005, ‘Functional-Anatomical Validation and Individual Variation of Diffusion Tractography-based Segmentation of the Human Thalamus’. *Cerebral Cortex* **15**, 31–39. [170]
- Johassen-Berg, H. and T. E. Behrens : 2009, *Diffusion MRI*. ELSEVIER. [60, 76, 172, 175]
- Jones, D. K., M. Catani, C. Pierpaoli, S. J. C. Reeves, S. S. Shergill, M. O’Sullivan, P. Galesworthy, P. McGuire, M. A. Horsfield, A. Simmons, S. C. R. Williams, and R. J. Howard : 2006, ‘Age effects on diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography measures of frontal cortex connections in schizophrenia’. *Hum Brain Mapp* **27**(3), 230–238. [174]



- Jones, D. K., L. D. Griffin, D. C. Alexander, M. Catani, M. A. Horsfield, R. Howard, and S. C. Williams : 2002, ‘Spatial Normalization and Averaging of Diffusion Tensor MRI Data Sets’. *Neuroimage* **17**, 592–617. [174]
- Jones, D. K. and C. Pierpaoli : 2005, ‘Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach’. *Magnetic Resonance in Medicine* **53**(5), 1143–1149. [84]
- Kalanithi, P. S. A., W. Zheng, Y. Kataoka, M. DiFiglia, H. Grantz, C. B. Saper, M. L. Schwartz, J. F. Leckman, and F. M. Vaccarino : 2005, ‘Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome’. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(37), 13307–13312. [237]
- Karachi, C., C. Francois, K. Parain, E. Bardinet, D. Tande, E. Hirsch, and J. Yelnik : 2002, ‘Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity’. *J Comp Neurol* **450**, 122–134. [48, 169, 200, 201]
- Kassubek, J., F. D. Juengling, D. Ecker, and G. B. Landwehrmeyer : 2005, ‘Thalamic atrophy in Huntington’s disease co-varies with cognitive performance : a morphometric MRI analysis’. *Cereb Cortex* **15**(6), 846–853. [208]
- Kassubek, J., F. D. Juengling, T. Kioschies, K. Henkel, J. Karitzky, B. Kramer, D. Ecker, J. Andrich, C. Saft, P. Kraus, A. J. Aschoff, A. C. Ludolph, and G. B. Landwehrmeyer : 2004, ‘Topography of cerebral atrophy in early Huntington’s disease : a voxel based morphometric MRI study’. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**(2), 213–220. [208]
- Kastler, B., D. Vetter, Z. Patay, and P. Germain : 2001, *Comprendre l’IRM. Manuel d’auto-apprentissage*. [60, 62, 63, 64, 68, 69]
- Kezele, I., M. Descoteaux, C. Poupon, F. Poupon, and J.-F. Mangin : 2010, ‘Spherical wavelet transform for ODF sharpening’. *Med Image Anal* **14**(3), 332–342. [83]
- Kezele, I., C. Poupon, M. Perrin, Y. Cointepas, V. El Kouby, F. Poupon, and J.-F. Mangin : 2008, ‘Computing strings of average HARDI models using Procrustes-Based Fibre Alignment’. In : *Proc. 16th ISMRM*. Toronto, Canada. [174]
- Kikinis, R., M. E. Shenton, D. V. Iosifescu, R. W. McCarley, P. Saiviroonporn, H. H. Hokama, A. Robatino, D. Metcalf, C. G. Wible, C. M. Portas, R. M. Donnino, and F. A. Jolesz : 1996, ‘A Digital Brain Atlas for Surgical Planning, Model-Driven Segmentation, and Teaching’. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* **2**, 232–241. [101]
- Kim, J.-S., S. A. J. Reading, T. Brashers-Krug, V. D. Calhoun, C. A. Ross, and G. D. Pearlson : 2004, ‘Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington’s disease’. *Psychiatry Res* **131**(1), 23–30. [208]

- Klein, A., J. Andersson, B. A. Ardekani, J. Ashburner, B. Avants, M.-C. Chiang, G. E. Christensen, D. L. Collins, J. Gee, P. Hellier, J. H. Song, M. Jenkinson, C. Lepage, D. Rueckert, P. Thompson, T. Vercauteren, R. P. Woods, J. J. Mann, and R. V. Parsey : 2009, 'Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration'. *Neuroimage* **46**(3), 786–802. [104]
- Kloppel, S., B. Draganski, C. V. Golding, C. Chu, Z. Nagy, P. A. Cook, S. L. Hicks, C. Kennard, D. C. Alexander, G. J. M. Parker, S. J. Tabrizi, and R. S. J. Frackowiak : 2008, 'White matter connections reflect changes in voluntary-guided saccades in pre-symptomatic Huntington's disease'. *Brain* **131**(Pt 1), 196–204. [210, 226, 229]
- Kreher, B. W., I. Mader, and V. G. Kiselev : 2008, 'Gibbs tracking : a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways'. *Magn Reson Med* **60**(4), 953–963. [88]
- Kruggel, F. and D. Y. von Cramon : 1999, 'Alignment of magnetic-resonance brain datasets with the stereotactical coordinate system'. *Med Image Anal* **3**(2), 175–185. [100]
- Kuhl, D. E., C. H. Markham, E. J. Metter, W. H. Riege, M. E. Phelps, and J. C. Mazziotta : 1985, 'Local cerebral glucose utilization in symptomatic and presymptomatic Huntington's disease'. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* **63**, 199–209. [211]
- Kuhl, D. E., E. J. Metter, W. H. Riege, and C. H. Markham : 1984, 'Patterns of cerebral glucose utilization in Parkinson's disease and Huntington's disease'. *Ann Neurol* **15 Suppl**, S119–S125. [211]
- Kuhl, D. E., M. E. Phelps, C. H. Markham, E. J. Metter, W. H. Riege, and J. Winter : 1982, 'Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan'. *Ann Neurol* **12**(5), 425–434. [211]
- Kuwert, T., H. W. Lange, K. J. Langen, H. Herzog, A. Aulich, and L. E. Feinendegen : 1990, 'Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease'. *Brain* **113** ( Pt 5), 1405–1423. [211]
- Lancaster, J. L. and P. T. Fox : 2000, 'Handbook of medical imaging'. pp. 555–567. [100]
- Lawrence, A. D., J. R. Hodges, A. E. Rosser, A. Kershaw, C. French Constant, D. C. Rubinsztein, T. W. Robbins, and B. J. Sahakian : 1998, 'Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease'. *Brain* **121** ( Pt 7), 1329–1341. [211]
- Lazar, M. and A. L. Alexander : 2003, 'An error analysis of white matter tractography methods : synthetic diffusion tensor field simulations'. *Neuroimage* **20**(2), 1140–1153. [84]

- Le Bihan, D. and E. Breton : 1985, ‘Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire’. *Comptes rendus de l’Académie des sciences, série 2* **301**, 1109–1112. [73]
- Le Bihan, D., E. Breton, D.ALLEMAND, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet : 1986, ‘MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders’. *Radiology* **161**(2), 401–407. [72]
- Lecoeur, J. : 2007, ‘Segmentation d’images cérébrales : Etat de l’art’. Technical report, INRIA. [103]
- Lecomte, S. : 2010, ‘Développement d’interfaces pour les algorithmes de traitement de données IRM et application à l’étude clinique de la maladie Gilles de la Tourette’. Master’s thesis, Université de Poitiers, UFR SFA. [159, 238]
- Lee, J.-S., S.-S. Yoo, S.-Y. Cho, S.-M. Ock, M.-K. Lim, and L. P. Panych : 2006, ‘Abnormal thalamic volume in treatment-naïve boys with Tourette syndrome’. *Acta Psychiatr Scand* **113**(1), 64–67. [233, 237]
- Leh, S. E., A. Ptito, M. M. Chakravarty, and A. P. Strafella : 2007, ‘Fronto-striatal connections in the human brain : A probabilistic diffusion tractography study’. *Neuroscience Letters* **419**(2), 113 – 118. [171]
- Lehericy, S., M. Ducros, A. Krainik, C. Francois, P.-F. Van de Moortele, K. Ugurbil, and D.-S. Kim : 2004a, ‘3-D Diffusion Tensor Axonal Tracking shows Distinct SMA and Pre-SMA Projections to the Human Striatum’. *Cereb. Cortex* **14**(12), 1302–1309. [170]
- Lehericy, S., M. Ducros, P. Van De Moortele, C. Francois, L. Thivard, C. Poupon, N. Swindale, K. Ugurbil, and D. Kim : 2004b, ‘Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans’. *Annals of Neurology* **55**(4), 522–529. [170]
- Leung, K. K., J. Barnes, G. R. Ridgway, J. W. Bartlett, M. J. Clarkson, K. Macdonald, N. Schuff, N. C. Fox, S. Ourselin, and A. D. N. Initiative : 2010, ‘Automated cross-sectional and longitudinal hippocampal volume measurement in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease’. *Neuroimage* **51**(4), 1345–1359. [105]
- Liu, J., S. Huang, and W. L. Nowinski : 2009, ‘Automatic segmentation of the human brain ventricles from MR images by knowledge-based region growing and trimming’. *Neuroinform* **7**, 131–146. [122]
- Liu, Y., R. T. Collins, and W. E. Rothfus : 2000, ‘Robust Midsagittal Plane Extraction from Coarse, Pathological 3D Images’. In : *Proceedings of the Third International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. London, UK, pp. 83–94, Springer-Verlag. [112]

- Ludolph, A. G., F. D. Juengling, G. Libal, A. C. Ludolph, J. M. Fegert, and J. Kassubek : 2006, ‘Grey-matter abnormalities in boys with Tourette syndrome : magnetic resonance imaging study using optimised voxel-based morphometry’. *Br J Psychiatry* **188**, 484–485. [233, 237]
- Lötjönen, J. M., R. Wolz, J. R. Koikkalainen, L. Thurfjell, G. Waldemar, H. Soininen, D. Rueckert, and A. D. N. Initiative : 2010, ‘Fast and robust multi-atlas segmentation of brain magnetic resonance images’. *Neuroimage* **49**(3), 2352–2365. [105]
- Maintz, J. B. and M. A. Viergever : 1998, ‘A survey of medical image registration’. *Med Image Anal* **2**(1), 1–36. [98]
- Makki, M. I., R. M. Govindan, B. J. Wilson, M. E. Behen, and H. T. Chugani : 2009, ‘Altered fronto-striato-thalamic connectivity in children with Tourette syndrome assessed with diffusion tensor MRI and probabilistic fiber tracking’. *J Child Neurol* **24**(6), 669–678. [235]
- Mallet, L., M. Schüpbach, K. N’Diaye, P. Remy, E. Bardinet, V. Czernecki, M.-L. Welter, A. Pelissolo, M. Ruberg, Y. Agid, and J. Yelnik : 2007, ‘Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior’. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(25), 10661–10666. [48]
- Mangin, J., C. Poupon, C. Clark, D. Le Bihan, and I. Bloch : 2001, ‘Eddy-current distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging’. In : *MICCAI*. [74]
- Mangin, J.-F. : 2000, ‘Entropy Minimization for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity’. In : *Proceedings of the IEEE Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*. Washington, DC, USA, pp. 162–170, IEEE Computer Society. [95]
- Mangin, J. F., O. Coulon, and V. Frouin : 1998, ‘Robust brain segmentation using histogram scale-space analysis and mathematical morphology’. In : *MICCAI*. [96, 97, 98, 109, 113, 122, 135]
- Mangin, J.-F., J. Regis, and V. Frouin : 1996, ‘Shape Bottlenecks and Conservative Flow Systems’. In : *Proceedings of the 1996 Workshop on Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis (MMBIA ’96)*. Washington, DC, USA, pp. 319–, IEEE Computer Society. [121]
- Mann, D. M., R. Oliver, and J. S. Snowden : 1993, ‘The topographic distribution of brain atrophy in Huntington’s disease and progressive supranuclear palsy’. *Acta Neuropathol* **85**(5), 553–559. [215]

- Mansfield, P. : 1977, 'Multi-Planar Image Formation using NMR Spin Echoes'. *Journal of Physics* **10**, 55–58. [73]
- Marrakchi, L. : 2007, 'Detection d'artéfacts dans une chaîne image en mammographie numérique'. Master's thesis, Institut National des Télécommunications et Université Paris-Sud. [112, 119]
- Marrakchi-Kacem, L., C. Poupon, C. Delmaire, A. Durr, J.-F. Mangin, S. Lehericy, and F. Poupon : 2010a, 'Pathology-adapted Automatic Deep Nuclei Segmentation : Evaluation of accuracy on Huntington Patients'. In : *Proceedings of the 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. [158]
- Marrakchi-Kacem, L., C. Poupon, J.-F. Mangin, and F. Poupon : 2009a, 'Segmentation automatique des noyaux gris centraux à partir d'images multi-contrastes et d'un atlas probabiliste'. In : *TAIMA*. [158]
- Marrakchi-Kacem, L., C. Poupon, J.-F. Mangin, and F. Poupon : 2009b, 'Using DTI to constrain the automatic segmentation of the deep nuclei from T1 contrast by surrounding fiber bundles'. In : *ESMRMB*. [158]
- Marrakchi-Kacem, L., C. Poupon, J. F. Mangin, and F. Poupon : 2010b, 'Multi-contrast Deep Nuclei Segmentation Using A Probabilistic Atlas'. In : *ISBI*. [158]
- Mascalchi, M., F. Lolli, R. D. Nave, C. Tessa, R. Petralli, C. Gavazzi, L. S. Politi, M. Macucci, M. Filippi, and S. Piacentini : 2004, 'Huntington disease : volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer MR imaging of brain'. *Radiology* **232**(3), 867–873. [209]
- Mazziotta, J. : 2001, 'A probabilistic atlas and reference system for the human brain mapping : International Consortium for Brain Mapping (ICBM)'. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* **356**. [101]
- Mazziotta, J. C., M. E. Phelps, J. J. Pahl, S. C. Huang, L. R. Baxter, W. H. Riege, J. M. Hoffman, D. E. Kuhl, A. B. Lanto, and J. A. Wapenski : 1987, 'Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease'. *N Engl J Med* **316**(7), 357–362. [211]
- Mazziotta, J. C., A. W. Toga, A. Evans, P. Fox, and J. Lancaster : 1995, 'A probabilistic atlas of the human brain : theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM)'. *Neuroimage* **2**(2), 89–101. [102]
- Menzel, M., K. Khare, K. F. King, X. Tao, C. J. Hardy, and L. Marinelli : 2010, 'Accelerated diffusion spectrum imaging in the human brain using compressed sensing'. In : *Proceedings of the ISMRM. Stockholm, Sweden*. [83]

- Messe, A. : 2010, 'Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion'. Ph.D. thesis, Université de Nice - Sophia Antipolis. [171]
- Messe, A. r., C. Delmaire, Y. Worbe, G. Marrelec, R. Valabregue, C. Malherbe, J. Yelnik, L. Marrakchi-Kacem, C. Poupon, E. Bardinet, A. Durr, H. Benali, and S. Lehericy : 2010, 'Diffusion-weighted connectivity-based delineation of basal ganglia using hierarchical classification'. In : *Proceedings of the 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. [171]
- Metropolis, N., A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, and E. Teller : 1953, 'Equation of State Calculations by Fast Computing Machines'. *The Journal of Chemical Physics* **21**(6), 1087–1092. [144]
- Michailovich, O. and Y. Rathi : 2010, 'On approximation of orientation distributions by means of spherical ridgelets'. *IEEE Trans Image Process* **19**(2), 461–477. [83]
- Middleton, F. A. and P. L. Strick : 2000, 'Basal ganglia output and cognition : evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies'. *Brain Cogn* **42**(2), 183–200. [47]
- Mink, J. W. and W. T. Thach : 1993, 'Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior'. *Curr Opin Neurobiol* **3**(6), 950–957. [53]
- Mori, S., B. J. Crain, V. Chacko, and P. C. Van Zijl : 1999, 'Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging'. *Annals of Neurology* **45**(2), 265–269. [84]
- Mori, S. and P. C. Van Zijl : 2002, 'Fiber tracking : principles and strategies : a technical review'. *NMR in Biomedicine* **15**, 468–480. [84]
- Morra, J. H., Z. Tu, L. G. Apostolova, A. E. Green, C. Avedissian, S. K. Madsen, N. Parikshak, X. Hua, A. W. Toga, C. R. Jack, M. W. Weiner, P. M. Thompson, and A. D. N. Initiative : 2008, 'Validation of a fully automated 3D hippocampal segmentation method using subjects with Alzheimer's disease mild cognitive impairment, and elderly controls'. *Neuroimage* **43**(1), 59–68. [106]
- Morris, D. M., K. V. Embleton, and G. J. M. Parker : 2008, 'Probabilistic fibre tracking : differentiation of connections from chance events'. *Neuroimage* **42**(4), 1329–1339. [87]
- Nambu, A., K. Kaneda, H. Tokuno, and M. Takada : 2002, 'Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen'. *J Neurophysiol* **88**(4), 1830–1842. [53]
- Nave, R. D., A. Ginestroni, C. Tessa, M. Giannelli, S. Piacentini, M. Filippi, and M. Mascalchi : 2010, 'Regional distribution and clinical correlates of white matter structural damage in Huntington disease : a tract-based spatial statistics study'. *AJNR Am J Neuroradiol* **31**(9), 1675–1681. [210]



- Nelder, J. and R. Mead : 1965, 'A simplex method for function minimization'. *Computer Journal* **7**, 308–313. [114]
- Neuner, I., Y. Kupriyanova, T. Stöcker, R. Huang, O. Posnansky, F. Schneider, M. Tittgemeyer, and N. J. Shah : 2010, 'White-matter abnormalities in Tourette syndrome extend beyond motor pathways'. *Neuroimage* **51**(3), 1184–1193. [235]
- Nopoulos, P. C., E. H. Aylward, C. A. Ross, H. J. Johnson, V. A. Magnotta, A. R. Juhl, R. K. Pierson, J. Mills, D. R. Langbehn, J. S. Paulsen, and P. R. E. D. I. C. T.-H. D. I. C. of Huntington Study Group (HSG) : 2010, 'Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease'. *Neurobiol Dis* **40**(3), 544–554. [226]
- Nowinski, W. L. and D. Belov : 2003, 'The Cerefy Neuroradiology Atlas : a Talairach-Tournoux atlas-based tool for analysis of neuroimages available over the internet'. *NeuroImage* **20**(1), 50 – 57. [101]
- O'Donnell, L., S. Haker, and C.-F. Westin : 2002, 'New approaches to Estimation of White Matter Connectivity in Diffusion Tensor MRI : Elliptic PDE's and Geodesics in a Tensor-Warped Space'. In : S.-V. LNCS 5762 (ed.) : *MICCAI*. Tokyo, Japan, pp. 459–466. [87]
- O'Donnell, L. J., M. Kubicki, M. E. Shenton, M. H. Dreusicke, W. E. L. Grimson, and C. F. Westin : 2006, 'A method for clustering white matter fiber tracts'. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**(5), 1032–1036. [175]
- Oppenheim, C., E. Touzé, C. Poupon, J.-L. Mas, and J.-F. Méder : 2003, 'Diffusion tensor MRI of Wallerian degeneration : a case report'. *Rev Neurol (Paris)* **159**(6-7 Pt 1), 670–672. [175]
- Ozarslan, E., C. G. Koay, and P. J. Basser : 2009, 'Remarks on q-space MR propagator in partially restricted, axially-symmetric, and isotropic environments'. *Magn Reson Imaging* **27**(6), 834–844. [83]
- Ozarslan, E., T. M. Shepherd, B. C. Vemuri, S. J. Blackband, and T. H. Mareci : 2006, 'Resolution of complex tissue microarchitecture using the diffusion orientation transform (DOT)'. *Neuroimage* **31**(3), 1086–1103. [82]
- Pagani, E., M. Filippi, M. A. Rocca, and M. A. Horsfield : 2005, 'A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease : application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis'. *Neuroimage* **26**(1), 258–265. [174]
- Parent, A. : 1990, 'Extrinsic connections of the basal ganglia'. *Trends in Neurosciences* **13**, 254–258. [46, 47, 226]



- Parker, G. J. and D. C. Alexander : 2003, ‘Probabilistic Monte Carlo Based Mapping of Cerebral Connections Utilising Whole-Brain Crossing Fibre Information’. *Information Processing in Medical Imaging* **18**, 684–695. [85, 170]
- Parker, G. J. M., H. A. Haroon, and C. A. M. Wheeler-Kingshott : 2003, ‘A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements’. *J Magn Reson Imaging* **18**(2), 242–254. [85]
- Patenaude, B. : 2007, ‘Bayesian Statistical Models Of Shape and Appearance for Subcortical Brain Segmentation’. Ph.D. thesis. [146]
- Patenaude, B., S. M. Smith, D. N. Kennedy, and M. Jenkinson : 2011, ‘A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation’. *Neuroimage*. [106]
- Paulsen, J. S. : 2009, ‘Functional imaging in Huntington’s disease’. *Experimental Neurology* **216**(2), 272 – 277. [211]
- Paulsen, J. S., M. Hayden, J. C. Stout, D. R. Langbehn, E. Aylward, C. A. Ross, M. Guttman, M. Nance, K. Kieburtz, D. Oakes, I. Shoulson, E. Kayson, S. Johnson, E. Penziner, and P.-H. D. I. of the Huntington Study Group : 2006a, ‘Preparing for preventive clinical trials : the Predict-HD study’. *Arch Neurol* **63**(6), 883–890. [207]
- Paulsen, J. S., V. A. Magnotta, A. E. Mikos, H. L. Paulson, E. Penziner, N. C. Andreasen, and P. C. Nopoulos : 2006b, ‘Brain structure in preclinical Huntington’s disease’. *Biol Psychiatry* **59**(1), 57–63. [207, 208]
- Paulsen, J. S., J. L. Zimelman, S. C. Hinton, D. R. Langbehn, C. L. Leveroni, M. L. Benjamin, N. C. Reynolds, and S. M. Rao : 2004, ‘fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington’s Disease’. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**(10), 1715–1721. [208]
- Pavese, N., T. C. Andrews, D. J. Brooks, A. K. Ho, A. E. Rosser, R. A. Barker, T. W. Robbins, B. J. Sahakian, S. B. Dunnett, and P. Piccini : 2003, ‘Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington’s disease : a PET study’. *Brain* **126**(Pt 5), 1127–1135. [211]
- Perrin, M. : 2006, ‘Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire : etude du modele q-ball par couplage simulations- fantomes et applications au suivi de fibres et à la parcellisation du cortex’. Ph.D. thesis. [42, 54, 57, 60, 86, 183, 213]
- Perrin, M., Y. Cointepas, A. Cachia, C. Poupon, B. Thirion, D. Riviere, P. Cathier, V. E. Kouby, A. Constantinesco, D. L. Bihan, and J.-F. Mangin : 2008, ‘Connectivity-Based Parcellation of the Cortical Mantle Using q-Ball Diffusion Imaging’. *International Journal of Biomedical Imaging*. [84]

- Perrin, M., C. Poupon, Y. Cointepas, B. Rieul, N. Golestani, C. Pallier, D. Riviere, A. Constantinesco, D. LeBihan, and J.-F. Mangin : 2005, 'Fiber tracking in q-ball fields using regularized particle trajectories'. *IPMI*. [84, 85, 183]
- Perrot, M., D. Rivière, and J.-F. Mangin : 2011, 'Cortical sulci recognition and spatial normalization'. *Med Image Anal.* [168]
- Peterson, B., P. Thomas, M. Kane, L. Scahill, H. Zhang, R. Bronen, R. King, J. Leckman, and L. Staib : 2003, 'Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome'. *Arch Gen Psychiatry*. [233]
- Peterson, B. S., H. A. Choi, X. Hao, J. A. Amat, H. Zhu, R. Whiteman, J. Liu, D. Xu, and R. Bansal : 2007, 'Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome.'. *Arch Gen Psychiatry* **64**(11), 1281–1291. [233, 237]
- Peterson, B. S., L. Staib, L. Scahill, H. Zhang, C. Anderson, J. F. Leckman, D. J. Cohen, J. C. Gore, J. Albert, and R. Webster : 2001, 'Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome'. *Arch Gen Psychiatry* **58**(5), 427–440. [234]
- Pierpaoli, C. : 1997, 'Oh no ! One more method for color mapping of fiber tract direction using diffusion MR imaging data'. In : *ISMRM*. [78]
- Pitiot, A., H. Delingette, P. M. Thompson, and N. Ayache : 2004, 'Expert knowledge-guided segmentation system for brain MRI'. *Neuroimage* **23**, 85–96. [104]
- Plessen, K. J., R. Grüner, A. Lundervold, J. G. Hirsch, D. Xu, R. Bansal, A. Hammar, A. J. Lundervold, T. Wentzel-Larsen, S. A. Lie, A. Gass, B. S. Peterson, and K. Hugdahl : 2006, 'Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome'. *J Child Psychol Psychiatry* **47**(10), 1013–1022. [235]
- Plessen, K. J., A. Lundervold, R. Grüner, A. Hammar, A. Lundervold, B. S. Peterson, and K. Hugdahl : 2007, 'Functional brain asymmetry, attentional modulation, and interhemispheric transfer in boys with Tourette syndrome'. *Neuropsychologia* **45**(4), 767–774. [246]
- Plessen, K. J., T. Wentzel-Larsen, K. Hugdahl, P. Feineigle, J. Klein, L. H. Staib, J. F. Leckman, R. Bansal, and B. S. Peterson : 2004, 'Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder'. *Am J Psychiatry* **161**(11), 2028–2037. [234]
- Pohl, K., J. Fisher, W. E. L. Grimson, R. Kikinis, and W. M. Wells : 2006, 'A Bayesian model for joint segmentation and registration'. *Neuroimage* pp. 228–239. [102, 104]
- Poupon, C. : 1999a, 'Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale'. Ph.D. thesis. [42, 60, 72, 80, 88]

- Poupon, C. : 2010, 'Le processus de diffusion : un puissant outil pour sonder la structure du cerveau in vivo'. Technical report, CEA, Neurospin. [71, 72, 73, 74, 79, 80, 85]
- Poupon, C., F. Poupon, L. Allirol, and J.-F. Mangin : 2006, 'A database dedicated to anatomo-functional study on human connectivity'. In : *Human Brain Mapping*. [126, 149]
- Poupon, C., A. Roche, J. Dubois, J.-F. Mangin, and F. Poupon : 2008, 'Real-time MR diffusion tensor and Q-ball imaging using Kalman filtering'. *Medical Image Analysis* **12**(5), 527–34. [182]
- Poupon, F. : 1999b, 'Parcellisation systematique du cerveau en volumes d'interets. Le cas des structures profondes'. Ph.D. thesis. [42, 60, 95, 101, 105, 126, 134, 135, 137, 140, 141, 142, 143]
- Prakash, K. N. B., Q. Hu, A. Aziz, and W. L. Nowinski : 2006, 'Rapid and automatic localization of the anterior and posterior commissure point landmarks in MR volumetric neuroimages'. *Acad Radiol* **13**, 36–54. [112]
- Prima, S., O. Sébastien, and N. Ayache : 2000, 'Computation of the Mid-Sagittal Plane in 3D Medical Images of the Brain'. In : *European Conference on Computer Vision - ECCV*, pp. 685-701. [112]
- Purves, A. Fitzpatrick, Hall, Lamantia, M. Namara, and Williams : 2005, *Neurosciences*. [52, 54]
- Qazi, A. A., A. Radmanesh, L. O'Donnell, G. Kindlmann, S. Peled, S. Whalen, C.-F. Westin, and A. J. Golby : 2009, 'Resolving crossings in the corticospinal tract by two-tensor streamline tractography : Method and clinical assessment using fMRI'. *Neuroimage* **47 Suppl 2**, T98–106. [84]
- Reading, S. A., M. A. Yassa, A. Bakker, A. C. Dziorny, L. M. Gourley, V. Yallapragada, A. Rosenblatt, R. L. Margolis, E. H. Aylward, J. Brandt, S. Mori, P. van Zijl, S. S. Bassett, and C. A. Ross : 2005, 'Regional white matter change in pre-symptomatic Huntington's disease : A diffusion tensor imaging study'. *Psychiatry Research : Neuroimaging* **140**(1), 55 – 62. [209, 210]
- Reese, T. G., O. Heid, R. M. Weisskoff, and V. J. Wedeen : 2003, 'Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo'. *Magn Reson Med* **49**(1), 177–182. [74]
- Reisert, M., I. Mader, C. Anastasopoulos, M. Weigel, S. Schnell, and V. Kiselev : 2011, 'Global fiber reconstruction becomes practical'. *Neuroimage* **54**(2), 955–962. [88]

- Rekik, I. : 2009, 'Automatic AC/PC Detection : Toward Automatic Segmentation and Labeling of The Ventricular System'. Master's thesis, ESIEE. [112, 115, 116, 120, 121]
- Rivière, D., J.-F. Mangin, D. Papadopoulos-Orfanos, J.-M. Martinez, V. Frouin, and J. Régis : 2002, 'Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks'. *Med Image Anal* **6**(2), 77–92. [168]
- Roca, P., D. Riviere, P. Guevara, C. Poupon, and J.-F. Mangin : 2009, 'Tractography-based Parcellation of the Cortex using a Spatially-informed Dimension Reduction of the Connectivity Matrix'. In : *MICCAI*. [191]
- Roche, A., G. Malandain, X. Pennec, and N. Ayache : 1998, 'The Correlation Ratio as a New Similarity Measure for Multimodal Image Registration'. In : *Proc. 1st MICCAI*, Vol. 1496 of *Lecture Notes in Computer Science*. Cambridge, MA, pp. 1115–1124, Springer Verlag. [99]
- Rosas, H. D., J. Goodman, Y. I. Chen, B. G. Jenkins, D. N. Kennedy, N. Makris, M. Patti, L. J. Seidman, M. F. Beal, and W. J. Koroshetz : 2001, 'Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat'. *Neurology* **57**(6), 1025–1028. [207, 208, 215, 226]
- Rosas, H. D., N. D. Hevelone, A. K. Zaleta, D. N. Greve, D. H. Salat, and B. Fischl : 2005, 'Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition'. *Neurology* **65**(5), 745–747. [229]
- Rosas, H. D., A. K. Liu, S. Hersch, M. Glessner, R. J. Ferrante, D. H. Salat, A. van der Kouwe, B. G. Jenkins, A. M. Dale, and B. Fischl : 2002, 'Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease'. *Neurology* **58**(5), 695–701. [208]
- Rosas, H. D., D. H. Salat, S. Y. Lee, A. K. Zaleta, N. Hevelone, and S. M. Hersch : 2008a, 'Complexity and heterogeneity : what drives the ever-changing brain in Huntington's disease?'. *Ann N Y Acad Sci* **1147**, 196–205. [208]
- Rosas, H. D., D. H. Salat, S. Y. Lee, A. K. Zaleta, V. Pappu, B. Fischl, D. Greve, N. Hevelone, and S. M. Hersch : 2008b, 'Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease : complexity and heterogeneity'. *Brain* **131**(Pt 4), 1057–1068. [226]
- Rosas, H. D., D. S. Tuch, N. D. Hevelone, A. K. Zaleta, M. Vangel, S. M. Hersch, and D. H. Salat : 2006, 'Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease : Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures'. *Mov Disord* **21**(9), 1317–1325. [209, 210, 229]

- Rubin, M., J. Safdieh, and F. Netter : 2007, *Netter's concise neuroanatomy*, Netter Basic Science Series. Saunders Elsevier. [49, 51]
- Saad, Z. S., R. C. Reynolds, B. Argall, S. Japee, and R. W. Cox : 2004, 'SUMA : An interface for surface-based intra- and inter-subject analysis with AFNI'. In : *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*. [168]
- Sabuncu, M. R., B. T. T. Yeo, K. V. Leemput, B. Fischl, and P. Golland : 2010, 'A generative model for image segmentation based on label fusion'. *IEEE Trans Med Imaging* **29**(10), 1714–1729. [105]
- Soft, C., A. Schüttke, C. Beste, J. Andrich, W. Heindel, and B. Pfeiderer : 2008, 'fMRI reveals altered auditory processing in manifest and premanifest Huntington's disease'. *Neuropsychologia* **46**(5), 1279–1289. [208]
- Scherrer, B., F. Forbes, C. Garbay, and M. Dojat : 2008, 'Fully Bayesian Joint Model for MR Brain Scan Tissue and Structure Segmentation'. In : D. Metaxas, L. Axel, G. Fichtinger, and G. Székely (eds.) : *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008*, Vol. 5242 of *LNCS*. pp. 1066–1074, Springer. [104]
- Schnack, H. G., H. E. H. Pol, W. F. C. Baare, M. A. Viergever, and R. S. Kahn : 2001, 'Automatic Segmentation of the Ventricular System from MR Images of the Human Brain'. *Neuroimage* **14**, 95–104. [122]
- Seppi, K., M. F. H. Schocke, K. J. Mair, R. Esterhammer, H. Weirich-Schwaiger, B. Utermann, K. Egger, C. Brenneis, R. Granata, S. Boesch, W. Poewe, and G. K. Wenning : 2006, 'Diffusion-weighted imaging in Huntington's disease'. *Mov Disord* **21**(7), 1043–1047. [209]
- Sharman, M., R. Valabregue, V. Perlberg, L. Marrakchi-Kacem, C. Zaros, A. Troiano, H. Siebner, A. Brice, and S. Lehericy : 2011, 'Parkinson's disease patients show reduced anatomical and functional connectivity in cortical-subcortical motor circuits'. In : *Human Brain Mapping*. [159, 172]
- Simmons, A., P. S. Tofts, G. J. Barker, and S. R. Arridge : 1994, 'Sources of intensity nonuniformity in spin echo images at 1.5 T'. *Magnetic Resonance In Medicine* **32**, 121–128. [95]
- Singer, H. S., A. L. Reiss, J. E. Brown, E. H. Aylward, B. Shih, E. Chee, E. L. Harris, M. J. Reader, G. A. Chase, and R. N. Bryan : 1993, 'Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome'. *Neurology* **43**(5), 950–956. [233]
- Smith, S. M., M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews, and T. E. J. Behrens :

- 2006, ‘Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data’. *Neuroimage* **31**(4), 1487–1505. [175]
- Solomon, A. C., J. C. Stout, M. Weaver, S. Queller, A. Tomusk, K. B. Whitlock, S. L. Hui, J. Marshall, J. G. Jackson, E. R. Siemers, X. Beristain, J. Wojcieszek, and T. Foroud : 2008, ‘Ten-year rate of longitudinal change in neurocognitive and motor function in prediagnosis Huntington disease’. *Mov Disord* **23**(13), 1830–1836. [229]
- Somphone, O. : 2006, ‘Recalage par éléments finis avec partition de l’unité’. Ph.D. thesis, Université Paris Dauphine. [98]
- Sowell, E. R., E. Kan, J. Yoshii, P. M. Thompson, R. Bansal, D. Xu, A. W. Toga, and B. S. Peterson : 2008, ‘Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome’. *Nat Neurosci* **11**(6), 637–639. [234]
- Sritharan, A., G. F. Egan, L. Johnston, M. Horne, J. L. Bradshaw, I. Bohanna, H. Asadi, R. Cunnington, A. J. Churchyard, P. Chua, M. Farrow, and N. Georgiou-Karistianis : 2010, ‘A longitudinal diffusion tensor imaging study in symptomatic Huntington’s disease’. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**(3), 257–262. [209]
- Stegmann, M. B., K. Skoglund, and C. Ryberg : 2005, ‘Mid-sagittal plane and mid-sagittal surface optimization in brain MRI using a local symmetry measure’. In : *Proc. SPIE 5747*, 568. [112]
- Stejskal, E. O. and J. E. Tanner : 1965, ‘Spin Diffusion Measurements : Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient’. *Journal of Chemical Physics* **42**, 288–292. [70, 72, 73, 81]
- Stoffers, D., S. Sheldon, J. M. Kuperman, J. Goldstein, J. Corey-Bloom, and A. R. Aron : 2010, ‘Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease : an MRI study’. *Neurology* **74**(15), 1208–1216. [208, 210]
- Tabrizi, S. J., D. R. Langbehn, B. R. Leavitt, R. A. Roos, A. Durr, D. Craufurd, C. Kennard, S. L. Hicks, N. C. Fox, R. I. Scahill, B. Borowsky, A. J. Tobin, H. D. Rosas, H. Johnson, R. Reilmann, B. Landwehrmeyer, J. C. Stout, and T. R. A. C. K.-H. D. investigators : 2009, ‘Biological and clinical manifestations of Huntington’s disease in the longitudinal TRACK-HD study : cross-sectional analysis of baseline data’. *Lancet Neurol* **8**(9), 791–801. [134, 154, 212]
- Talairach, J. and P. Tournoux : 1988, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-D proportional System : An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Medical Publishers, Inc. [100, 101, 109, 111]
- Talairach, J. and P. Tournoux : 1993, *Referentially Oriented Cerebral MRI Anatomy. Atlas of stereotaxic Anatomical Correlations for Gray and White matter*. Thieme Medical Publishers, Inc. [100, 109]



- Temel, Y., A. Blokland, H. W. M. Steinbusch, and V. Visser-Vandewalle : 2005, 'The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits'. *Prog Neurobiol* **76**(6), 393–413. [47]
- Thieben, M. J., A. J. Duggins, C. D. Good, L. Gomes, N. Mahant, F. Richards, E. McCusker, and R. S. J. Frackowiak : 2002, 'The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease'. *Brain* **125**(Pt 8), 1815–1828. [207, 208]
- Thiruvady, D. R., N. Georgiou-Karistianis, G. F. Egan, S. Ray, A. Sritharan, M. Farrow, A. Churchyard, P. Chua, J. L. Bradshaw, T.-L. Brawn, and R. Cunnington : 2007, 'Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**(2), 127–133. [208, 209]
- Thomalla, G., H. R. Siebner, M. Jonas, T. Bäumer, K. Biermann-Ruben, F. Hummel, C. Gerloff, K. Müller-Vahl, A. Schnitzler, M. Orth, and A. Münchau : 2009, 'Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome'. *Brain* **132**(Pt 3), 765–777. [234, 235]
- Thompson, P. M., R. P. Woods, M. S. Mega, and A. W. Toga : 2000, 'Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain'. *Hum Brain Mapp* **9**(2), 81–92. [102]
- Traynor, C. R., G. J. Barker, W. R. Crum, S. C. R. Williams, and M. P. Richardson : 2011, 'Segmentation of the thalamus in MRI based on T1 and T2'. *Neuroimage*. [156]
- Tuch, D. S. : 2002, 'Diffusion MRI of Complex Tissue Structure'. Ph.D. thesis. [82, 84]
- Tuch, D. S., T. Reese, M. Wiegell, N. Makris, J. Belliveau, and V. Wedeen : 2002, 'High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity'. *Magnetic Resonance in Medicine* **48**, 577–582. [80]
- Tucholka, A. : 2010, 'Prise en compte de l'anatomie cérébrale individuelle dans les études d'IRM fonctionnelle'. Ph.D. thesis, Université Paris Sud 11. [95, 165, 166, 168, 169, 217]
- Verard, L., P. Allain, J. M. Travère, J. C. Baron, and D. Bloyet : 1997, 'Fully Automatic Identification of AC and PC Landmarks on Brain MRI Using Scene Analysis'. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **16**. [112]
- Vonsattel, J. P. G. : 2008, 'Huntington disease models and human neuropathology : similarities and differences'. *Acta Neuropathol* **115**(1), 55–69. [229]
- Wassermann, D., L. Bloy, E. Kanterakis, R. Verma, and R. Deriche : 2010, 'Unsupervised white matter fiber clustering and tract probability map generation : applica-



- tions of a Gaussian process framework for white matter fibers'. *Neuroimage* **51**(1), 228–241. [174, 175]
- Weaver, K. E., T. L. Richards, O. Liang, M. Y. Laurino, A. Samii, and E. H. Aylward : 2009, 'Longitudinal diffusion tensor imaging in Huntington's Disease'. *Experimental Neurology* **216**(2), 525 – 529. [211]
- Wedeen, V. J., P. Hagmann, W.-Y. I. Tseng, T. G. Reese, and R. M. Weisskoff : 2005, 'Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging'. *Magn Reson Med* **54**(6), 1377–1386. [81]
- Wedeen, V. J., R. P. Wang, J. D. Schmahmann, T. Benner, W. Y. I. Tseng, G. Dai, D. N. Pandya, P. Hagmann, H. D'Arceuil, and A. J. de Crespigny : 2008, 'Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers'. *Neuroimage* **41**(4), 1267–1277. [84]
- Wells, W. M., P. Viola, H. Atsumi, S. Nakajima, and R. Kikinis : 1996, 'Multi-modal volume registration by maximization of mutual information'. *Med Image Anal* **1**(1), 35–51. [99]
- Westin, C.-F., S. Peled, H. Gudbjartsson, R. kikinis, and F. Jolesz : 1997, 'Geometrical diffusion measures for MRI form tensor basis analysis'. In : *ISMRM*. [78]
- Wolf, R. C., F. Sambataro, N. Vasic, C. Schönfeldt-Lecuona, D. Ecker, and B. Landwehrmeyer : 2008a, 'Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in pre-symptomatic Huntington's disease'. *Exp Neurol* **213**(1), 137–144. [209]
- Wolf, R. C., N. Vasic, C. Schönfeldt-Lecuona, D. Ecker, and G. B. Landwehrmeyer : 2008b, 'Functional imaging of cognitive processes in Huntington's disease and its presymptomatic mutation carriers'. *Nervenarzt* **79**(4), 408–420. [209]
- Worbe, Y. : 2010, 'Physiopathologie des domaines fonctionnels du striatum : des désordres du mouvement aux troubles du comportement'. Ph.D. thesis, Université Paris VI. [233]
- Worbe, Y., E. Gerardin, A. Hartmann, R. Valabrégué, M. Chupin, L. Tremblay, M. Vidailhet, O. Colliot, and S. Lehericy : 2010a, 'Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome'. *Brain* **133**(Pt 12), 3649–3660. [234, 246]
- Worbe, Y., J. Yelnik, and S. Lehericy : 2010b, 'Basal Ganglia'. pp. 118 – 126. [42]
- Wu, M., O. Carmichael, P. Lopez-Garcia, C. Carter, and H. Aizenstein : 2006, 'Quantitative Comparison of AIR, SPM, and the Fully Deformable Model for Atlas-Based Segmentation of Functional and Structural MR Images'. *Human Brain Mapping* **27**, 747–754. [104]

- Wu, Y., K. Pohl, S. Warfield, and C. Guttman : 2003, 'Automated Segmentation of Cerebral Ventricular Compartments'. In : *ISMRM*. [122]
- Xue, R., P. C. van Zijl, B. J. Crain, M. Solaiyappan, and S. Mori : 1999, 'In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging'. *Magn Reson Med* **42**(6), 1123–1127. [84]
- Yang, J. and J. S. Duncan : 2004, '3D image segmentation of deformable objects with joint shape-intensity prior models using level sets'. *Medical Image Analysis* **8**, 285–294. [106]
- Yelnik, J. : 2008, 'Modeling the organization of the basal ganglia'. *Revue Neurologique* **164**(12), 969 – 976. [42, 46, 48]
- Yelnik, J., E. Bardinet, D. Dormont, G. Malandain, S. Ourselin, D. Tand , C. Karachi, N. Ayache, P. Cornu, and Y. Agid : 2007, 'A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data.'. *Neuroimage* **34**(2), 618–638. [102]
- Young, A. B., J. B. Penney, S. Starosta-Rubinstein, D. Markel, S. Berent, J. Rothley, A. Betley, and R. Hichwa : 1987, 'Normal caudate glucose metabolism in persons at risk for Huntington's disease'. *Arch Neurol* **44**(3), 254–257. [211]
- Young, A. B., J. B. Penney, S. Starosta-Rubinstein, D. S. Markel, S. Berent, B. Giordani, R. Ehrenkaufer, D. Jewett, and R. Hichwa : 1986, 'PET scan investigations of Huntington's disease : cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline'. *Ann Neurol* **20**(3), 296–303. [211]
- Zhang, H., P. A. Yushkevich, D. C. Alexander, and J. C. Gee : 2006, 'Deformable registration of diffusion tensor MR images with explicit orientation optimization'. *Med Image Anal* **10**(5), 764–785. [174]
- Zhou, J. and J. C. Rajapakse : 2005, 'Segmentation of subcortical brain structures using fuzzy templates'. *Neuroimage* **28**, 915–924. [104]
- Zimbelman, J. L., J. S. Paulsen, A. Mikos, N. C. Reynolds, R. G. Hoffmann, and S. M. Rao : 2007, 'fMRI detection of early neural dysfunction in preclinical Huntington's disease'. *J Int Neuropsychol Soc* **13**(5), 758–769. [208]
- Zimmerman, A. M., M. T. Abrams, J. D. Giuliano, M. B. Denckla, and H. S. Singer : 2000, 'Subcortical volumes in girls with tourette syndrome : support for a gender effect'. *Neurology* **54**(12), 2224–2229. [233]
- Ziyan, U., M. R. Sabuncu, L. J. O'Donnell, and C.-F. Westin : 2007, 'Nonlinear registration of diffusion MR images based on fiber bundles'. *Med Image Comput Comput Assist Interv* **10**(Pt 1), 351–358. [174]